

Aus der Chirurgischen Abteilung des
Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
(Chefarzt Prof. Dr. med. W. Kozuschek)

**Die chirurgische Behandlung von Pankreastumoren
Analyse des Krankengutes
der chirurgischen Klinik
Knappschafts Krankenhaus Bochum-Langendreer
in den Jahren 1975 – 1981**

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Kurt-Martin Schmelzer aus Witten
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Abteilung des
Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
(Chefarzt Prof. Dr. med. W. Kozuschek)

Die chirurgische Behandlung von Pankreastumoren
Analyse des Krankengutes
der chirurgischen Klinik
Knappschafts Krankenhaus Bochum-Langendreer
in den Jahren 1975 - 1981

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Kurt-Martin Schmelzer aus Witten
1984

Dekan: Prof. Dr. med. W. Kozushek
Referent: Prof. Dr. med. W. Kozushek
Koreferent: Prof. Dr. med. B. May

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.84

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Methode	3
1.1 Problemstellung der Arbeit als Ende der geschichtlichen Entwicklung auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie von Pankreastumoren.	3 - 6
2. Histologische Einteilung der Pankreastumoren.	7
2.1 Endokrine Pankreastumoren	7 - 8
2.2 Gutartige exokrine Pankreastumoren	8
2.3 Bösartige exokrine Pankreastumoren	9 - 13
2.4 Frage der Präcancerosen des Pankreas- carcinoms	13
3. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie	14
3.1 Epidemiologische Daten des Pankreas- carcinoms	14 - 17
3.2 Ätiologie und Pathogenese des Pankreas- carcinoms	18 - 20
4. Symptomatologie und Diagnose	21
4.1.1. Symptome des Pankreascarcinoms	21 - 26
4.1.2. Symptomatik endokriner Tumoren	26
4.1.2.1. Insulinom	26 - 28
4.1.2.2. Gastrinom	28
4.1.2.3. Glucagonom	28
4.2. Laborchemische Befunde und Möglichkeiten	29 - 31
4.3. Radiologische Verfahren in der Diagnostik	31 - 39
5. Therapie	39
5.1. Fortschritt in der operativen Behandlung	39 - 43

5.2.	Operative Verfahren	43 - 48
5.3.	Konservative Therapiemöglichkeiten	48 - 50
6.	Therapie endokriner Pankreastumoren	50
6.1.	Insulinome	51 - 53
6.2.	Gastrinome	53 - 55
6.3.	Glucagonome	55
6.4.	Seltene endokrine Pankreastumoren	55
7.	Ergebnisse und Diskussion	56 - 71
8.	Zusammenfassung	71 - 73
9.	Literaturverzeichnis	73 - 80

1. Einleitung und Methode

Mit Hilfe der Sichtung und Auswertung der Krankenakten von 78 Patienten, bei denen in den Jahren 1975 - 1981 im Verlaufe des stationären Aufenthaltes in der Chirurgischen Universitätsklinik Bochum-Langendreer die klinische Diagnose oder Verdachtsdiagnose eines Pankreastumors gestellt wurde, und eines intensiven Literaturstudiums beschäftigt sich diese Arbeit mit den Problemen, die sich durch Pankreastumoren für die Medizin ergeben. Das Krankengut umfaßte 13 periampulläre und 61 ductale Adenocarcinome im Kopf-, Körper- und Schwanzbereich, sowie 4 endokrine Tumoren. Die periampullären Tumoren gliederten sich auf in 12 Carcinome des terminalen Ductus choledochus und eine glanduläre Hyperplasie der Papille. Von den übrigen Tumoren waren 59 ductale Adenokarzinome, eine vom Pankreas ausgehende retroperitoneale Fibrose, ein Pankreas-sarkom und 4 endokrine Tumoren, bei denen es sich um 2 Insulinome und 2 Gastrinome handelte. Die Methodik läßt sich kurz dadurch charakterisieren, daß das Patientengut nach Alter, Geschlecht, Anamnese, Anamnesedauer, Oberlebenszeit, Risikofaktoren, Symptomatik, Laborparameter, Diagnoseverfahren und Ergebnisse, intraoperativem Befund, histologischem Befund, Tumorstadien nach den von Klöppel u. a. 1979 vorgeschlagenem TNM-System, Operationsverfahren, postoperativen Komplikationen, Operationsletalität und Mehrfachoperationen untersucht und die eigenen Ergebnisse mit der Literatur verglichen wurden.

1.1 Problemstellung der Arbeit als Endpunkt der geschichtlichen Entwicklung der Diagnose und Therapie von Pankreastumoren

Die Geschichte der Chirurgie des Pankreas ist gerade 100 Jahre alt, war es doch der Verdienst von Anatomen, Physiologen und Pathologen, Licht in die Vorgänge in und um dieses Organ zu bringen, ehe sich die Chirurgen an dieses so versteckt liegende Organ heranwagen konnten.

Die entscheidenden Schritte dabei machten Wirsung im Jahre 1642 mit der Entdeckung des Pankreasausführungsganges, Jahrzehnte später Santorini mit der Entdeckung eines weiteren Ausführungsganges; 1856 erkannte Claude Bernhard als erster die physiologische Wirkung dieses Organs (Riese 1927).

Die erste Operation an diesem Organ in vollem Bewußtsein, ein Pankreasleiden vor sich zu haben, führte 1882 Gussenbauer durch, indem er eine Zyste des Pankreas in die Bauchdecke einnähte (Riese 1927).

Im gleichen Jahr exstirpierte Trendelenburg ein Sarkom des Pankreasschwanzes.

Die Forderung, wegen der Rezidivgefahr das ganze Pankreas bei einer bösartigen Geschwulst zu entfernen, wurde bereits damals theoretisch begründet. Eine derartige Operation wurde jedoch erstmals von F. Franke im Jahre 1900 erfolgreich durchgeführt (Riese 1927).

Die erste wirklich praktikable Operationsmethode einer Pankreaskopfresektion wurde von Desjardin (1907) vorgeschlagen. Er riet neben einer Choledochojejunostomie und einer Gastroenterostomie dazu, die stehengebliebene Pankreasresektionsfläche in ein blindes Darmende einzunähen.

Im deutschsprachigen Raum führte erstmals Kausch (1909) eine Resektion am Pankreas durch. Diese bestand aus einer Cholecystenterostomie, einer Gastroenterostomie und einer Pankreatikojejunostomie nach Pankreaskopfexstirpation wegen eines Papillencarcinoms (Kausch 1912).

Später folgten die verschiedenartigsten Modifikationen. Dennoch ergab diese Entwicklung keinen großen Fortschritt bezüglich der meist infausten Prognosen der Erkrankungen. Heute sind zum Zeitpunkt der Diagnose nur noch 5 % bis 23 % der Patienten mit einem Pankreas-carcinom radikal operabel (Klöppel u. a. 1979). Über 80 % sterben nach Entdeckung des Carcinoms innerhalb des 1. Jahres. Die Einjahresüberlebensrate betrug in Bochum-Langendreer insgesamt 24 %, bei palliativ Operierten 16 % und bei radikal Operierten 45 %.

Trotz größter Fortschritte in der chirurgischen Technik (selbst die allogene Pankreastransplantation ist inzwischen aus dem Versuchsstadium heraus und dürfte in nächster Zukunft auch klinisch angewandt werden) ist es nicht gelungen, die Letalität vor allem eines Pankreascarcinoms deutlich herabzusetzen.

Die entscheidende Hürde dabei ist und wird die Frühdiagnose der Pankreastumoren bleiben.

Trotz enormer Fortschritte auf dem Gebiet der Diagnostik von Leber- und Pankreaserkrankungen gelang der entscheidende Schritt in der für eine noch ausreichende kurative chirurgische Therapie notwendige Früherkennung von Pankreastumoren noch nicht. Daher sieht sich der Chirurg intra operationem oft mit bereits weit fortgeschrittenen Stadien dieser Erkrankung konfrontiert. Dabei stellt sich die Frage, inwieweit eine Resektion noch gerechtfertigt ist hinsichtlich ihres therapeutischen Effektes und der Verbesserung der Prognose, wo diese Grenze liegt, vor allem aber wie man diese Grenze praktisch anwendbar festsetzen kann.

Eine Möglichkeit, als Grundlage einer adäquaten Therapie zu dienen, bietet das aufgrund neuerer Untersuchungen eingeführte TNM-System, welches das Stadium eines Tumors anhand von 3 Kriterien charakterisieren hilft (KlöppeI u. a. (1979);) (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: TNM-System

T ₁	- Tumor auf Pankreas beschränkt
T ₂	- Tumor überschreitet Pankreas
T ₃	- Tumor infiltrierte benachbarte Organe
N ₀	- keine Lymphknotenmetastasen
N ₁	- regionale Lymphknotenmetastasen
N ₂	- überregionale Lymphknotenmetastasen
M ₀	- keine hämatogene Streuung
M ₁	- hämatogene Metastasen

Das TNM-System bei Pankreastumoren nach KlöppeI u. a. (1979).

Mehrere Studien (Klöppel u. a. 1979, Joss u. a. 1981) ergaben, daß sich für die Prognose der morphologische Aspekt eines Pankreastumors (TNM-Methode) besser eignet als eine histologische Differenzierung mittels des Schnellschnittverfahrens. Dennoch ist es für den Chirurgen äußerst wichtig, etwas über die Histologie des zu operierenden Tumors zu erfahren, vor allem aber auch etwas über den histologischen Malignitätsgrad, da beides Konsequenzen für Prognose und Therapie haben mag.

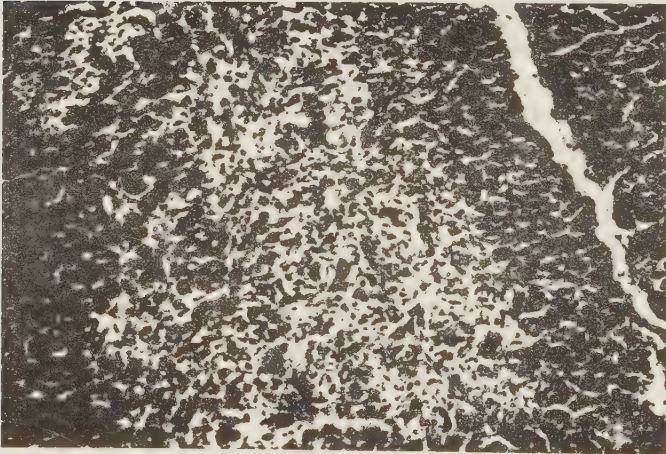


Abb. 1a: Ductales Adenocarcinom; Pankreaskopf, Operationspräparat eines 62-jährigen Mannes; bunte Mannigfaltigkeit der Zelldifferenzierung; Mitosen reichlich vorhanden, etwas Schleimbildung
HE, Vergr. 100 : 1

2. Histologie der Pankreastumoren

2.1 Endokrine Tumoren

Pankreastumoren teilt man heute histologisch ein in die des endokrinen und die des exokrinen Pankreas. Als Inselzelltumoren bezeichnet man die des endokrinen Teils, die sich in den Langerhans'schen Inseln befinden. Diese endokrin-aktiven Tumoren werden unterteilt in das aus den Betazellen hervorgehende Insulinom, das aus den Alpha-Zellen hervorgehende Glukagonom, den Delta-Zell-tumor oder Gastrinom, das Vipom, das Somatostatinom und das PPom (Pankreatisches Polypeptid).

Die meisten endokrinen Tumoren sind gutartig, nur etwa 10 bis 15 % entarten bösartig, weitere 10 % sind semimaligne (Koslowski 1978, Buurmann und Grabbe 1981).

Die größte klinische Bedeutung besitzt das Insulinom. 2/3 aller endokrinen Adenome und Carcinome sitzen im li. Pankreas, d.h. im Körper- und Schwanzbereich, in annähernd 2/3 aller Fälle handelt es sich um solitäre Tumoren.

In Bochum-Langendreer konnten zwei Insulinome erfolgreich enukleiert werden. Es handelte sich dabei um zwei solitäre Insulinome des Pankreaskopfes.

In ektopischer Lage liegen diese Tumoren in ca. 3 % vor, Insulinome in 1 %, Gastrinome in 15 bis 20 %, Vipome in 5 bis 10 % (Klöppel u. a. 1979).

Interessant ist, daß extrapankreatisch, vornehmlich im Thorax und im Retroperitoneum vorkommende Riesenfibrome und Sarkome ebenfalls das Bild eines Hyperinsulinismus hervorrufen können. Die Delta-Zell-Tumoren, von denen 60 % maligne entarten und davon wiederum 80 % metastasieren, führen zum sogenannten Zollinger-Ellison-Syndrom. Die zwei in Bochum-Langendreer wegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms behandelten Patienten konnten mit Hilfe einer Pankreaslinksresektion erfolgreich geheilt werden. In beiden Fällen handelte es sich um ein noch gutartiges, solitäres Gastrinom.

2.2 Gutartige exokrine Pankreastumoren

Zur Gruppe der gutartigen mesenchymalen Geschwülste des exokrinen Pankreas gehören die Fibrome, Chondrome, Fibromyome, Hämangiome und Lymphangiome, zudem Zystadenome und Lipome. Nur vereinzelt führen diese Tumoren zur klinischen Symptomatik, z. B. des Ikterus durch Kompression.

Neurinome gehören zu den nicht epithelialen Geschwülsten; dabei besonders erwähnenswert ist die viszerale Form der Neurofibromatosis Recklinghausen in der Regio pankreatika, welche durch Gefäßbreichtum, Oedeme und pseudozystische Umwandlung kompliziert sein kann. Zystadenome und Adenome des Pankreas zählt man zu den gutartigen epithelialen Geschwülsten, wobei diese azinär, tubulär oder trabekulär differenziert sein können. Mikroadenome, die Ausdruck einer kompensatorischen Regeneration sind, findet man bei chronisch-rezidivierender Pankreatitis.

2.3 Bösartige exokrine Pankreastumoren

Zu den bösartigen mesenchymalen Geschwülsten gehören die Pankreassarkome, die jedoch höchst selten sind und eine Häufigkeit von 1 ‰ kaum überschreiten (Doerr 1970). Einer der 78 Patienten (1,3 ‰) war an einem Pankreaskopfsarkom erkrankt. Mit Hilfe einer Rechtsresektion des Pankreas konnte er geheilt werden; ihm geht es bis heute, 4 Jahre nach dem Eingriff, gut.



Abb. 2: Operationspräparat nach Duodenopankreaskopf-
resektion wegen eines Pankreaskopfsarkoms.
Chirurgische Universitätsklinik Knappschafts-
krankenhaus Bochum-Langendreer

Der häufigste Pankreastumor ist das vom epithelialen Gewebe ausgehende Pankreascarcinom. Es wurde histologisch erstmals 1836 von Mondière und klinisch 1858 von Dacost beschrieben (Ziarek 1972).

Bei den mehr als 95 % aller Pankreasmalignome ausmachenden Carcinomen steht das ductale Adeno-Carcinom mit über 90 % an der Spitze.



Abb. 1b: Duodenalpankreasresektat, stenosierender Pankreaskopftumor (ductales Adenocarcinom) distal Induration der Drüse durch Retention.

Es handelt sich um solide Tumoren, die kindskopfgroß werden können, nicht selten Nekrosezonen beinhalten und häufig zur sekundären Pankreatitis mit evtl. Pseudozystenbildung führen können.



Abb. 3: Pankreaskopfcarcinom mit schwerer destruierender Pankreatitis in Körper und Schwanz der Drüse. Das Duodenallumen ist eingengt (eigenes Krankengut).

Sie metastasieren frühzeitig in die peripankreatischen und para-aortalen Lymphknoten, sowie Lymphknoten der Leberpforte, ferner hämatogen in die Leber und in die Lunge. In 14 Fällen der 59 ductalen Pankreastumoren des untersuchten Krankengutes konnten Lebermetastasen festgestellt werden, in 3 Fällen Lungenmetastasen.

Pankreascarcinome können das Duodenum, das präpylorische Magenantrum, Colon und Niere infiltrieren. Bei Pankreaskopfcarcinomen besteht die Möglichkeit der Infiltration der Vena mesenterica superior und der Vena porta, seltener der Vena cava. Die lymphogene Metastasierung der

Pankreaskopfcarcinome verläuft zu den Lymphknoten um den Pankreaskopf und neben der Arteria hepatica und der Arteria mesenterica superior, während Pankreaskörper- und Schwanzcarcinome in die Lymphknoten neben dem Truncus coeliacus, der Arteria mesenterica superior und der Aorta metastasieren.

Fernmetastasen treten gewöhnlich multipel auf. In 33 % sind Lymphknoten entlang der Pankreaskanten metastatisch verändert; in 16 % der Fälle tritt das Pankreascarcinom multizentrisch auf (Cubilla 1979, Ihse 1977). In 13 % wurden keine Fernmetastasen festgestellt und in 5 % war das Carcinom nur auf die Drüse beschränkt, d.h. nur 18 % hätten durch einen radikalen Eingriff geheilt werden können (Sherlock 1974).

Am häufigsten von in entfernter liegende Organe gestreute Metastasen betroffen ist die Leber mit einer Häufigkeit von 75 bis 95 % (Silver und Lubliner, Mikal und Campbell 1979).

Unter dem Pankreascarcinom versteht man im eigentlichen Sinne das von Drüsenepithel des Pankreasgangsystems ausgehende ductale Adeno-Carcinom, neben diesem weitaus häufigsten kommen noch vor:

1. Das Zystadeno-Carcinom, das ebenfalls vom Drüsenepithel der kleinen Pankreasgänge seinen Ausgang nimmt und zystische, gekammerte Hohlräume enthalten kann, die mit schleimiger Flüssigkeit gefüllt sind.
2. Das Adeno-Carcinom der Azinuszellen, das sich jedoch kaum vom ductalen Carcinom in seinem Verhalten unterscheidet.

In dieser Frage der Klassifizierung ist bis heute jedoch noch keine einheitliche Lösung gefunden worden.

Klinisch teilt man, nur die Lokalisation berücksichtigend, die Pankreascarcinome in solche von Corpus und Schwanz und in Tumoren der re. Drüsenhälfte, sogenannte ampulläre Tumoren, ein; im Gegensatz dazu gibt es die periampullären Tumoren, die des Intrapankreatischen Gallengangs und des Duodenums.

2.4 Frage der Präcancerosen des Pankreascarcinoms

Weitgehend unbekannt ist, ob und welche Gangepithelveränderungen dem Carcinom als Präcancerose vorausgehen. Seit langem bekannt sind die Veränderungen des Gangepithels: Plattenepithel-Metaplasie, tubuläre oder adenomatöse Hyperplasie, papilläre oder pseudopapilläre Hyperplasie.

Bei der Carcinomgenese erscheint die Plattenepithel-Metaplasie, die basalzellige Hyperplasie und Hypertrophie mit vermehrter Schleimhautproduktion sowie ductuläre papilläre Epithelhyperplasie wesentlich zu sein. Da die letztgenannte Veränderung auch vermehrt bei der chronischen Pankreatitis vorkommt, gibt es zwei Schlußfolgerungen:

1. Ein Pankreascarcinom kann aus Umbauvorgängen nach einer Pankreatitis entstehen.
2. Im Laufe der Zeit kann es durch die Ausscheidung ductogener Carcinogene zu einem Pankreascarcinom kommen.

3. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie

3.1 Epidemiologische Daten des Pankreascarcinoms

Das Pankreascarcinom macht etwa 3 bis 6 % aller malignen Tumoren aus. Seine höchste Inzidenz hat es in der schwarzen Bevölkerung Nordamerikas (10 : 100.000).

In der Bundesrepublik Deutschland (6 : 100.000) starben 1971 5.184 Menschen (2491 Männer und 2.593 Frauen) an einem Pankreascarcinom. Die Häufigkeit des Pankreascarcinoms nimmt in der Bundesrepublik gleichmäßig zu und hat sich in den letzten 25 Jahren mehr als verdoppelt (Institut für Dokumentation, Information, Statistik am deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg 1983).

Diese Entwicklung geht der in den USA parallel, wie auch die zunehmende Ausgeglichenheit des Geschlechterverhältnisses infolge größer erfolgreicher Zunahme bei den Frauen bei noch geringem Überwiegen des männlichen Geschlechts. In den USA steht der Tod infolge eines Krebses der Bauchspeicheldrüse an vierter Stelle der Krebstodesursachenstatistik, in der Bundesrepublik Deutschland bei den Männern an 7., bei den Frauen an 9. Stelle.

Eine scheinbare Zunahme entsteht zwar dadurch, daß mehr Einwohner das 6. und 7. Lebensjahrzehnt erleben, in dem das Pankreascarcinom bevorzugt auftritt, dennoch ist eine echte Zunahme mit Hilfe epidemiologischer und statistischer Untersuchungen festzustellen.

In den USA wurde 1920 bis 1965 ein Inzidenzanstieg der Pankreascarcinome von 300 % ermittelt (Wanke, Baumann 1981). Der Altersgipfel lag jenseits des 50. Lebensjahres; das 6. bis 7. Lebensjahrzehnt war bevorzugt betroffen.

Das Durchschnittsalter wird mit 64 Jahren (nach Wanke, Baumann mit 71 Jahren) und das Verhältnis männlich, weiblich mit 1,8 : 1,0 angegeben (Wanke, Baumann: 0,9 : 1,0). Die Zweijahresüberlebensrate liegt unter 5 % (Kümmerle 1976). Die Untersuchungen des Krankenguts in Bochum-Langendreer ergaben ein fast ausgeglichenes Geschlechterverhältnis männlich/weiblich von 1,06 : 1, unter Berücksichtigung

aller Pankreastumoren, demgegenüber ein Verhältnis männlich/weiblich von 1 : 2 bei ausschließlicher Berücksichtigung periampullärer Tumoren. Anhand der Abb. 4 läßt sich eine deutliche Zunahme der Krankenfallzahlen von 1975 bis 1979 verfolgen. In den beiden nachfolgenden Jahren jedoch ist wieder ein geringer Rückgang zu erkennen. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre bei Frauen, bei Männern 61 Jahre. Abbildung 5 zeigt auf, daß der Altersgipfel insgesamt das 6. und 7. Lebensjahrzehnt umfaßte. Bei den Frauen lag er im 7., bei den Männern im 6. Lebensjahrzehnt.

Abb. 4a

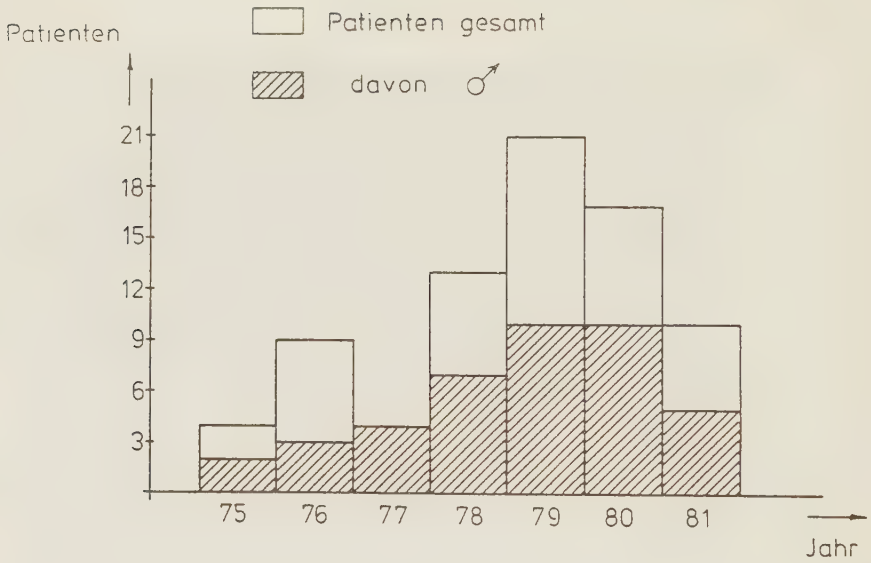


Abb. 4b

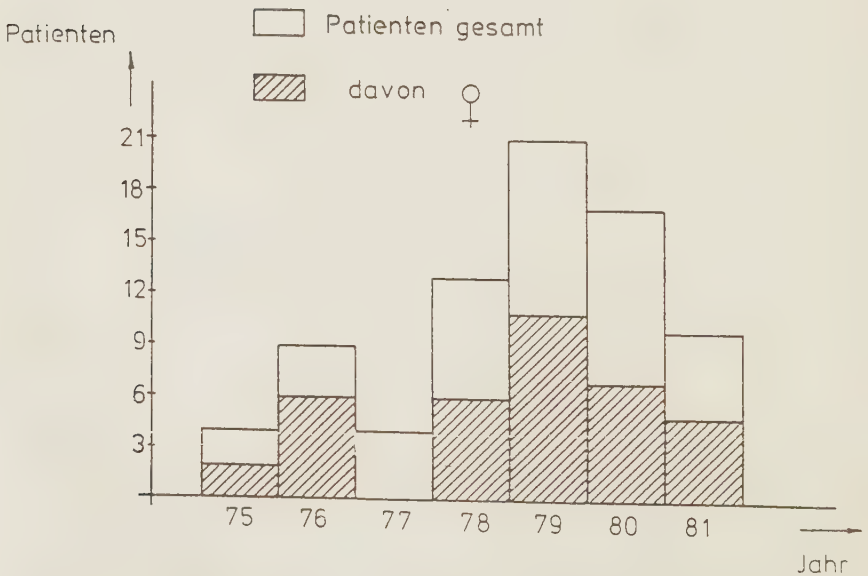


Abb. 5a

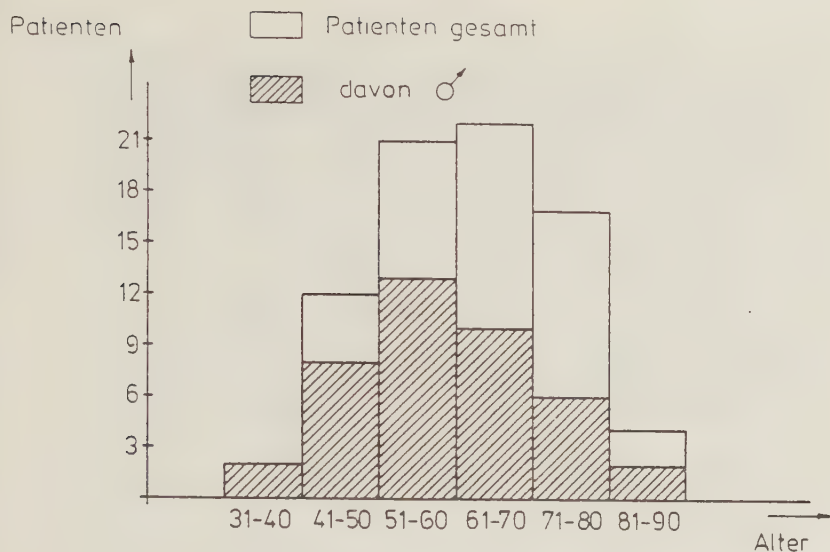
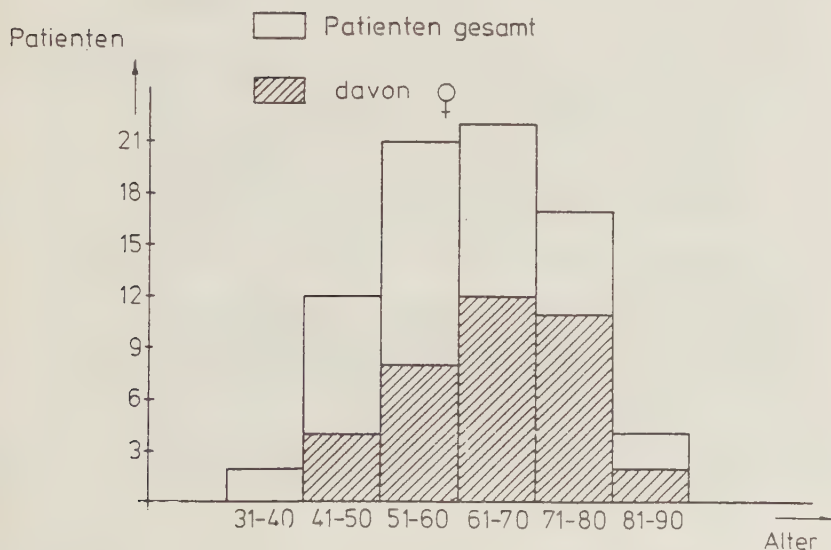


Abb. 5b



3.2 Ätiologie und Pathogenese des Pankreascarcinoms

Trotz des großen Fortschritts, den uns die moderne Datenverarbeitung gebracht hat, ist es bisher nicht gelungen, durch die Analyse der geographischen Verteilung der bösartigen Tumoren und Verfolgung zeitlicher Trends, eindeutige Aussagen über die begünstigenden Faktoren bei der Entstehung eines Pankreastumors zu machen.

Als ursächliche Faktoren zur Entstehung des Pankreascarcinoms werden die Virustheorie, die chronische Pankreatitis, das Steinleiden, Nikotin, Alkohol, Koffein und der Diabetes mellitus diskutiert. Kaffee soll nach letzten Studien aus den USA zufolge keinen Einfluß auf die Pathogenese haben (Benarde und Weiss 1982).

Zur Zeit richtet sich das Augenmerk mehr auf das Zigarettenrauchen.

Nach Wanke und Baumann sind Patienten mit einer chronischen Pankreatitis, die als fakultative Präcancerose zu werten ist, Risikopatienten, da bei dieser Erkrankung ein erhöhter Prozentsatz an Ganghyperplasien festzustellen ist.

Die Beziehung zwischen Alkoholabusus und chronischer Pankreatitis könnte daher auch die weltweite Zunahme der Pankreascarcinome bei steigendem Alkoholkonsum erklären. Auffallend ist zudem die identische bevorzugte Lokalisation der chronischen Pankreatitis und des Carcinoms. Auf die gemeinsamen pathogenetischen Ursprünge beider Erkrankungen und ihrem Verhältnis zueinander wurde bereits hingedeutet.

Patienten mit chronischer Pankreatitis sind Risikopatienten, da sie in erhöhtem Prozentsatz papilläre, pseudo-papilläre Gangepithel-Hyperplasien mit und ohne Dysplasie und Aplasie aufweisen. Diese sind jedoch nicht nur Folge einer Pankreatitis, sondern auch Folge eines ihrer wesentlichen morphologischen Basisprozesse: Sekretion gegen ein Hindernis.

Man konnte bei dem Ausscheidungsorgan Pankreas nachweisen, daß es als cancerogene Noxen Carcinogene geben muß, die am Gangepithel wirksam werden. Bei ductaler, papillärer Hyperplasie kommt es zur verlängerten Kontaktzeit dieses Carcinogens mit dem Epithel.

Damit wird die chronische Pankreatitis als klinisch vordergründiges Ereignis zum Warnsignal der klinisch-stumm verlaufenden Gangepithel-Veränderungen. Nach Klöppel u. Mitarb. 1979 wiesen bei 124 Patienten mit Pankreascarcinomen nahezu die Hälfte eine Raucheranamnese auf, was dafür spricht, daß ein Nikotinabusus das Erkrankungsrisiko erhöht, an einem Pankreascarcinom zu erkranken.

Die von Wanke experimentell beim syrischen Goldhamster erzeugten Pankreascarcinome mit Hilfe von exogen zugeführten Nitrosaminen, die auch im Zigarettenrauch nachweisbar sind, belegen dies.

Es muß angenommen werden, daß alle eine chronische Pankreatitis begünstigenden Faktoren, wie Cholelithiasis, Alkohol, Diabetes mellitus ebenfalls Risikofaktoren für ein Carcinom sein können. Zudem gibt es Hinweise dafür, daß Carcinome gehäuft bei Diabetikern auftreten (Doerr 1970 und Klapdor 1983). Jedoch sind all diese Thesen noch nicht hinreichend bewiesen, um so einfach als Tatsache hingestellt werden zu können. Diskutiert werden außerdem die positive Korrelation von Pankreascarcinomen zur Leberzirrhose (Dold und Sack 1982).

Anamnestisch wiesen 5 von 59 der Bochumer Patienten eine chronische Pankreatitis auf. Wiederum 5 Patienten hatten eine Hyperlipoproteinämie Typ IV, davon waren vermutlich jedoch 4 infolge Diabetes sekundär. Bei 25 % der Patienten war ein vorhergehendes Gallensteinleiden (männlich/

weiblich 1 : 1) bekannt. Ein Drittel der Patienten hatte angegeben zu rauchen.

Die durchschnittliche Zigarettensmenge pro Tag lag bei ca. 15 bis 20 Zigarettens. 22 Patienten bejahten die Frage nach dem Alkoholkonsum; dabei schwankten die Angaben über die Menge naturgemäß beträchtlich. 30 der Patienten hatten einen Diabetes mellitus; davon waren 13 diätetisch eingestellt. 12 waren mit oralen Antidiabetika behandelt und 5 waren insulinpflichtig. In 2 Fällen war eine Leberzirrhose bekannt.

4. Symptomatologie und Diagnose von Pankreastumoren

4.1 Klinische Symptomatik

4.1.1 Symptome des Pankreascarcinoms

Die Symptomatik beim Pankreascarcinom ist lange uncharakteristisch und ist von entzündlichen Prozessen am Pankreas, die oft als Begleiterscheinung auftreten, schwierig abgrenzbar. Deshalb sind frühe Carcinome sehr selten, da sie nur Zufallsbefunde bei einer Operation sind. Unterstrichen wird dies zudem durch die durchschnittlich kurze Anamnesedauer. Sie lag in Bochum-Langendreer bei ungefähr 4 Monaten. Auffallend war dabei, daß eine negative Korrelation zwischen der Anamnesedauer und der Überlebenszeit zu bestehen scheint, wie schon von Joss 1981 und Klöppel 1979 beschrieben.

Die häufigeren Carcinome im Kopfbereich werden eher erkannt, da sie sich früher bemerkbar machen als die im Corpus- und Schwanzbereich liegenden.

Dabei sind die häufigsten Symptome Gewichtsabnahme, oft mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz, Aufstoßen und Völlegefühl verbunden, sowie Schmerzen als Kolik oder Dauerschmerz re. der Wirbelsäule in den Rücken (Headsche Zone TH 7 bis 9), z.T. auch gürtelförmig bis zur Regio umbilicalis ausstrahlend.

Schmerzen sind gewöhnlich das erste Symptom des Pankreaskopfcarcinoms und bei 70 bis 80 % die wesentlichsten Beschwerden (H. O. Douglass 1979).

Alle Bochumer Patienten, die an einem Pankreascorpus- oder Pankreasschwanzcarcinom erkrankt waren, gaben deutliche Schmerzen an, wohingegen ca. 71 % der an einem Pankreaskopfcarcinom Erkrankten Schmerzen verspürten. Kolikartige Beschwerden im re. Oberbauch werden durch Obstruktion der Gallenwege verursacht, dumpfe Schmerzen im re. Oberbauch, in die re. Scapula ausstrahlend, sind auf eine Kapselspannung bei zunehmender Lebervergrößerung zurückzuführen.

Zeichen für ein retroperitoneales Oedem oder eine Tumordinvasion können dumpf, quälende, in den Rücken ziehende Schmerzen im Epigastrium sein. Als Ausdruck einer Retentionspankreatitis verursachen Obstruktionen des Ductus pancreaticus häufig paroxysmale periumbilicale Schmerzen mit diffuser Ausstrahlung (H. O. Douglass u. Mitarb. 1979).



Abb. 6: Pankreaskopfcarcinom mit schwerer destruierender Retentionspankreatitis in Korpus und Schwanz. (Eigenes Krankengut)

Der Schmerz ist meist unabhängig von der Nahrungsaufnahme, gleichmäßig und bohrend. Vorübergehende Linderung der Beschwerden wird beim Gehen oder beim nach vorne gebeugten Sitzen erreicht. Typisch ist das Bild eines akuten Schmerzanfalls, wenn der Kranke in charakteristischer Kauerstellung mit angezogenen Knien im Bett angetroffen wird. Es kommt sowohl zur Obstipation (nach Dold und Sack 1982 in 35 % der Fälle) als auch zu Durchfällen (nach Dold und Sack 1982 in 18 % der Fälle).

In Bochum beobachtete man in 23 % der Fälle Obstipation und in 9 % Durchfälle.

Der Ikterus ist ein Frühsymptom beim Pankreaskopfcarcinom, wobei 80 % der Patienten zu diesem Zeitpunkt schon chirurgisch nicht mehr kurabel sind (Rückert und Kümmerle 1980). Bei sich veränderndem, wechselndem Ikterus, der mit Fieber und Schüttelfrost verbunden ist, liegt eher der Verdacht auf einen polypös wachsenden, potentiell heilbaren periampullären als auf einen infiltrierenden Tumor nahe.



Abb. 7: Operationspräparat Duodenopankreaskopfresektat. Periampulläres Carcinom mit Verschlussikterus.

Bei über 50 % der Patienten mit periampullärem Tumor tritt dieses Symptomtrias auf.

Das Courvoisiersche Zeichen, die prallelastisch gefüllte, nicht druckdolente Gallenblase ist bei 60 % dieser ikterischen Patienten tastbar. (Dold und Sach 1982).

Der Palpationsbefund am sitzenden Patienten durch Umgreifen von hinten ist nach gleichen Autoren in 25 % erfolgreich.

Wichtig ist, frühzeitig daran zu denken, daß unspezifische Symptome wie Leistungsknick, Gewichtsabnahme, uncharakteristische Oberbauchbeschwerden Zeichen für einen malignen Prozeß im Pankreas sein können.

82 % unserer Patienten in Bochum-Langendreer gaben eine Gewichtsabnahme in den letzten 2 Monaten bis zur Diagnosestellung an.

Vorherrschendes Symptom bei Tumoren, die sich im Processus uncinatus entwickeln, ist ein Gewichtsverlust, der mehr als 20 % des Ausgangsgewichtes betragen kann.

Bei 90 % der Patienten fällt die Stuhluntersuchung auf occultes Blut positiv aus. Dementsprechend sind Symptome einer begleitenden Anämie, wie Schwäche und Abgeschlagenheit, häufig. (Douglass u. Mitarb. 1979).

Bei 25 bis 50 % der Pankreascarcinom-Erkrankten kommt es zu Diarrhöen infolge unzureichender Pankreaslipasenproduktion (Douglass u. Mitarb. 1979).

Erwähnenswert zudem ist das Symptom der rezidivierenden Thrombophlebitis oder Thrombose (in ca. 50 % nach Dold und Sack) infolge einer Vermehrung des Antithrombins III.

Häufig sind jedoch die ersten Symptome eines Pankreas-carcinoms Zeichen eines fortgeschrittenen Tumors, der die Organgrenzen überschritten hat, regionäre und Fern-metastasen angesiedelt hat (Douglass u. a. 1979).

So hat z. B. das Pankreascorpus- und Pankreasschwanz-carcinom 2 besondere Auswirkungen:

1. Das pankreatiko-solare Syndrom infolge der frühen Erfassung des Plexus solaris durch ein Corpuscarcinom und der hieraus resultierenden Schmerzen.
2. Segmentäre portale Hypertension mit Splenomegalie und gelegentlicher Intestinalblutung infolge der Tumordinfiltration der Vena lienalis.

Die Stenosierung der Arteria lienalis oder eines anderen Gefäßes als Folge einer Tumorummauerung läßt sich manchmal an einem Geräusch im li. Oberbauch erkennen. Einen anderen Aspekt der Erkennung dieser Krankheit ergibt das häufige Auftreten psychischer Veränderungen, die von depressiven Verstimmungen bis zur Psychose reichen (Douglass u. a. 1979).

4.1.2 Symptomatik endokriner Tumoren

Die endokrinen Tumoren des Pankreas verursachen Symptome den Wirkungen der Hormone entsprechend, die sie vermehrt ausschütten.

4.1.2.1 Insulinom

Bei dem Hyperinsulinismus handelt es sich nur in seltenen Fällen um eine Mikroadenomatose oder um eine Inselzellenhyperplasie. Ein Insulinom führt zu schweren hypoglykämischen Zuständen mit Heißhunger, Apathie, Psycheveränderungen, Kreislaufsensationen und Übelkeit. Dies traf auch für die beiden in unserer Klinik behandelten Patientinnen zu, bei denen ein breites Spektrum neuropsychiatrischer Störungen auffiel.

Patienten mit pseudo-psychotischen Zuständen werden nicht selten als Insulinomträger erkannt.

Der dauernde Heißhunger führt zudem oft zur Fettleibigkeit. Bei diskreten Formen kann es zur Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Stimmungsschwankungen, Intelligenzstörungen, Zittern und Schwächegefühl kommen (Creutzfeld, Arnold 1979).

Wichtig ist das Erkennen eines rhythmischen Auftretens von Symptomen im nüchternen Zustand, Stunden nach Mahlzeiten oder bei körperlicher Anstrengung.

Ein Insulinom ist charakterisiert durch die Whipple'sche Triade:

1. Hypoglykämische Krise im nüchternen Zustand
2. Blutzuckerwerte unter 50 mg%
3. Rückbildung der Symptome nach Gabe von Glucose.

Nach Durchführung eines prolongierten Hungerversuches mit nachfolgender Hypoglycämie, deutlich über der Norm liegenden Pro-Insulin-Werten, sichert schließlich der Insulin-Suppressionstest (fehlender Feed-Back-Mechanismus nach exogener Insulinverabreichung) die Diagnose eines Insulinoms.

Schwierigkeiten bereitet lediglich die Lokalisation des Tumors in der Drüse. Dennoch sind selbst intra operationem noch 5 bis 10 % aller endokrinen Tumoren des Pankreas weder sichtbar noch tastbar (Klotter und Rückert 1983). Große Fortschritte erbrachte diesbezüglich die intraoperative Sonographie, mit Hilfe derer endokrine Tumoren, die sich durch verminderte Echogenität mit scharfer Abgrenzbarkeit auszeichnen, ab einer Größe von nur 2 bis 5 mm darstellbar sind. Eine selektive und simultane Coeliacographie stellt häufig das Abdomen in Form einer hypervascularisierten Zone dar.

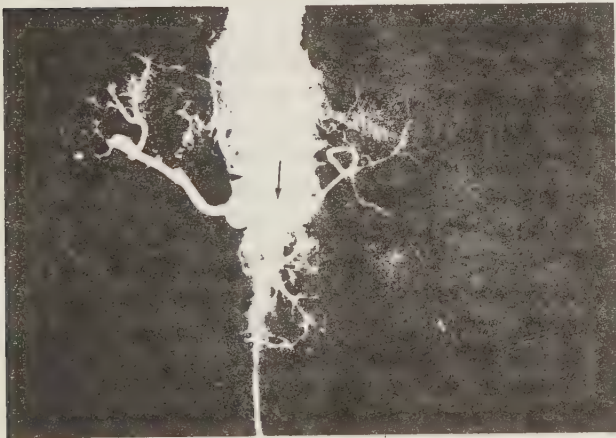


Abb. 8: Angiographie eines sich im Pankreaskopf als hypervascularisierte Zone darstellenden Insulinoms.

4.1.2.2. Gastrinom

Das Gastrinom ist charakterisiert durch rezidivierende Duodenalulcera oder Anastomosenulcera nach Resektion (Ulcus pepticum jejuni).

Es kommt zur deutlichen Erhöhung der peptischen Basalsekretion und der Gesamtsekretmenge, dabei zeigt die Magen-sekretionsanalyse eine qualitative und quantitative Erhöhung der Säureproduktion, hervorgerufen durch einen gastrinproduzierenden Pankreastumor.

Die auftretenden Symptome entsprechen denen eines Ulcus-leidens (Peiper, Creutzfeldt 1975).

Die beiden in unserer Klinik behandelten Patienten waren trotz mehrmaliger Magenresektionen erneut wegen peptischer Ulcera in den Anastomosen stationär aufgenommen worden.

4.1.2.3. Glucagonom

Das Glucagonom-Syndrom führt nicht selten zu rezidivierender, pruriginöser Dermatitis, Gewichtsverlust, Anämie und Hypoaminoazidämie.

Es besteht oft eine diabetische Stoffwechsellage. Die Diagnose wird gestellt durch den massiv erhöhten Plasmaplucagon-Spiegel (Keller u. a. 1982).

Im Verlauf der letzten Jahre kam es zu einem sprunghaften Anstieg von Berichten über Glucagonome in der Literatur, was zeigt, daß vermutlich dieser Tumor häufiger ist als bisher vermutet.

4.2 Laborchemische Befunde und Möglichkeiten

Die Diagnose von Pankreastumoren aufgrund von laborchemischen Parametern ist eigentlich nur in den Fällen der endokrinen Tumoren exakt zu stellen. Die bei erniedrigtem Blutzuckergehalt festgestellte erhöhte Plasmakonzentration des immunologisch faßbaren Insulins (IRI) und die insulinähnliche Aktivität (ILA) beim Insulinom, der erhöhte Gastrin-Plasmaspiegel beim Gastrinom oder Plasma-Glucagon-Spiegel beim Glucagonom sind Beispiele dafür. Das Pankreascarcinom, welches erst bei einer Zerstörung von ca. 90 % des Drüsengewebes zu einem Verlust der exokrinen und endokrinen Funktion führt, wobei der exokrine Teil meist eher gestört ist als der endokrine, ist infolgedessen kaum früh aufgrund dieser laborchemischen Untersuchungen erkennbar (Creutzfeldt u. a. 1979).

Zu echten Fermententgleisungen mit dem Anstieg von organspezifischen Isoamylasen und Lipasen und des Trypsins im Serum, wie sie bei schnellem Parenchymzerfall bei akuter Pankreatitis auftreten, kommt es bei Pankreascarcinomen nicht; es ist mit einem Abfall dieser Enzyme zu rechnen.

Die Einschränkung der exokrinen Kapazität, wie sie bei chronischen Pankreatitiden oder dem Pankreascarcinom vorkommt, kann durch sogenannte indirekte Testverfahren erfaßt werden, bei denen aus dem Nachweis einer verminderten Verdauungsleistung oder niedriger Serum-Enzymwerte auf eine eingeschränkte Pankreassekretion geschlossen werden kann. Als praktikable Screening-Methode erweist sich der sogenannte Paba-Peptid-Test, bei dem das vom Chymotrypsin im Darmlumen durch Spaltung eines bestimmten Peptids entstandene Produkt, die Paraminobenzoesäure, mit dem Urin ausgeschieden und dort bestimmt wird (Ehrhardt - Schmelzer, 1982).

Beeinflußt wird dieser Test durch eingeschränkte Resorption und Nierenfunktion. Ähnlich ist das Wirkprinzip

des Pankreo-Lauryl-Tests, der die Pankreasesterasen mißt und in seiner Wertigkeit als Screening-Methode mit dem Paba-Peptid-Test vergleichbar ist (Lankisch 1981). Neben der quantitativen Stuhlfettbestimmung, die von Bedeutung ist für die Beurteilung der Enzymsubstitution einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, sind da noch der Trypsin-RIA-Test, der z. B. eine gleiche Trefferquote von 60 % bei chronischer Pankreatitis hat wie bei Bestimmung der ebenfalls pankreasspezifischen Isoamylasen. Der Provokationstest mittels Serum-Amylasen- und Lipasenbestimmung nach Pankreasstimulation mit Sekretin und Pankreozymin besitzt hingegen eine zu geringe Spezifität und Sensitivität.

Unter den direkten Methoden, mit denen Parameter der Pankreassekretion (Bicarbonat, Enzyme) unmittelbar erfaßt werden können (Lankisch 1981) ragt als empfindlichste, jedoch technisch und zeitlich aufwendige Methode der Sekretin-Pankreozymin-test hervor.

Nach Stimulation des Pankreas mit Sekretin und Pankreozymin wird das mittels einer Sonde gewonnene Pankreassekret auf Bicarbonat und mehrere Enzyme quantitativ untersucht. Neben diesem Test gibt es den ähnlichen Lundh-Test, der jedoch eine geringere Empfindlichkeit aufweist, weil das Pankreas lediglich mittels einer definierten Testmahlzeit stimuliert wird.

Die Chymotrypsin-Bestimmung im Stuhl ist ebenso eine direkte Methode, die jedoch weniger empfindlich ist als die vorgenannten Methoden (Lankisch 1981).

Insgesamt muß gesagt werden, daß bei diesen Methoden ein normales Ergebnis ein Pankreascarcinom nicht ausschließen kann. Andererseits gibt es inzwischen Hinweise dafür, daß es Tumormarker gibt, die auf das Vorliegen eines Pankreascarcinoms hinweisen können.

Das im Jahre 1974 erstmals von Hobbs beschriebene und häufig als Tumormarker bezweifelte onkofetale Pankreasantigen ist erneut zum Thema vieler Forschungen geworden.

In der Autoradiographie-Elektrophorese wurde bei erkrankten Patienten ein mit einem der onkofetalen Pankreasantigene verwandtes Glycoprotein gefunden. Über die Wertigkeit des Laktoferrins als Tumormarker muß die Zukunft entscheiden (Klapdor, Klöppel 1982).

Diese Untersuchungsmethode ist sicherlich sehr aufwendig, da das Laktoferrin vor allem im reinen Pankreassekret zu bestimmen ist (Laktoterrin-RIA-Test), obschon die Bestimmung des Serumgehalts ebenfalls, wenn auch nicht so deutlich, aussagekräftig ist (Klapdor und Klöppel 1982). Erste Untersuchungen ergaben einen erhöhten Laktoferringehalt bei Patienten mit chronischer Pankreatitis, wohingegen beim Pankreascarcinom dieser Wert erniedrigt war. Die Bestimmung der CEA-Konzentrationen im Serum hat sich als zu unspezifisch erwiesen.

4.3. Radiologische Verfahren

Große Fortschritte brachte ebenfalls die Feinnadelbiopsie bei sonographisch gestelltem Verdacht auf ein umschriebenes Malignom der Bauchspeicheldrüse. Jedoch ist ein negatives Ergebnis nicht der Beweis der Benignität eines solchen Prozesses (Soehendra u. a. 1982).

Die Radionukleid-Szintigraphie mittels Selenmethionin liefert lediglich relativ unspezifische Befunde.

Am geeignetsten erscheint als nicht aufwendige Screening-Methode die Abdominalsonographie, die in den letzten Jahren zunehmend auch in der Chirurgie ihren festen Platz gefunden hat. Bei 300 Pankreasuntersuchungen konnte Lutz eine Rate von 78 % korrekter Diagnosen nachweisen.

Fehldiagnosen beim Pankreascarcinom waren recht selten, da diese Erkrankungen meist schon die Organgrenzen überschritten hatten.

Trotz der Möglichkeit, carcinomatös verändertes Pankreasgewebe ab einem Durchmesser von 1,5 cm darstellen zu können, ist gerade die Früherkennung durch die Ähnlichkeit der Befunde unter anderem bei chronischer Pankreatitis erschwert. Bei größeren Tumoren ist die rein sonographische Differenzierung gegenüber echoarmen, entzündlich oedematösen Veränderungen schwierig, zumal das Carcinom oft zu einer konsekutiven Pankreatitis führen kann. Der Vorteil dieser Untersuchung ist der geringe Aufwand, die geringe Belastung des Patienten und dementsprechend die gute Wiederholbarkeit dieser Untersuchung (Lutz 1978).

All dies sind Charakteristika einer guten Screening-Methode. Nachteilig ist die Tatsache, daß aus anatomischen und patho-physiologischen Gründen dieses Organ sich nur schwierig beschallen läßt (lufthaltiger Dünndarm und Dickdarm sowie Magen überlagern das Organ; Meteorismus besonders bei Pankreaserkrankungen; Adipositas).

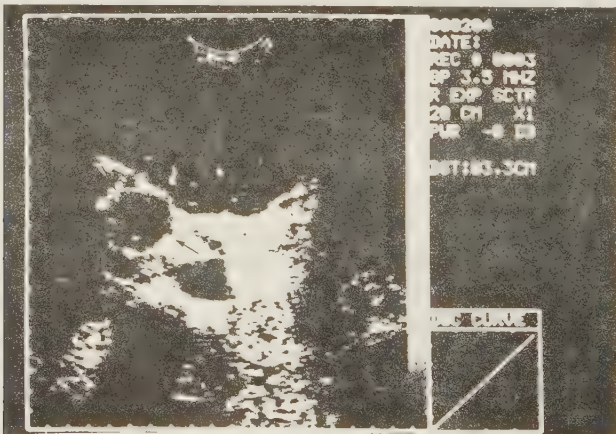


Abb. 9: Schnittbild einer Oberbauchsonographie bei Pankreaskopfcarcinom (eigenes Krankengut).

In erster klinischer Erprobung stehen die Ultraschall-Endoskopie-Applikatoren mit recht vielversprechenden Ergebnissen. Durch das Ausnutzen höherer Schallfrequenzen und damit höherem Auflösungsvermögen ist es möglich, durch Verminderung des Abstandes Schallkopf zum Pankreas eine Verbesserung der Bildqualität zu erreichen. Zudem hat die intraoperative Sonographie bei der Suche nach endokrinen Tumoren erste Erfolge erbracht.

Problematisch ist noch die Differenzierung zwischen Pankreascarcinom und chronischer Pankreatitis infolge unterschiedlicher Echogenität der Carcinome (Klatter u. a. 1983).

Die Nativ-Röntgenaufnahme des Abdomens zeigt bei chronischen Entzündungen häufig Kalzifizierungen, die allerdings auch bei Carcinomen vorkommen können (13,5 % nach Kinami und Mitarb. 1982).



Abb. 10: Im Körperquerschnittsbild des Computertomogramms (CT) sieht man eine umschriebene Organvergrößerung durch ein Pankreaskopfcarcinom im Pankreaskopfbereich. Die Bauchspeicheldrüse ist unscharf begrenzt.

Das kleine, unter 3 cm große Carcinom, ist im Angio-CT besser darstellbar als im Sonogramm, kann aber auch dort der Diagnostik entgehen. Zudem ist mit dieser Untersuchung eine in Verbindung mit der Angiographie gute Operationsplanung gewährleistet, wenn auch letztendlich eine Probelaparotomie häufig erst die letzte Gewißheit über das Maß der Ausbreitung des Carcinoms bringt. Die Vorteile der Computertomographie mit Scanzeiten im Sekundenbereich sind die zuverlässige Wiedergabe der Organmorphologie (sie ist im Gegensatz zum Sonogramm besser vom Nichtuntersucher nachzuvollziehen) und schließlich die Möglichkeit der Parenchymanalyse, die mit Fortschreiten der technischen Entwicklung verbessert werden dürfte (Buurmann, Grubbe 1981).

Die Angiographie erbringt nicht selten die Differentialdiagnose der Pankreatitis gegenüber dem Carcinom, da für jene Aneurysmen in den präpankreatischen Arterien, bei tumorösen Veränderungen Tumorgefäße, Gefäßverschlüsse und Tumorencasements typisch sind.



Abb. 11: Hypovaskularisation im Pankreaskopfbereich bei Pankreaskopfcarcinom (eigenes Krankengut).

Bei der Pankreatitis überwiegt eine vermehrte Vaskularisation, beim Carcinom eine Hypovaskularisation. Die superselektive Sondierung der Arteria gastroduodenalis und der Arteria pankreatica dorsalis bringt die besten Resultate, wobei sich die Trefferquote bis zu 90 % steigern läßt (Klöppel und Klapdor 1982).

Zeichen eines Pankreascarcinoms im Angiogramm sind irreguläre Stenosen der peri- und intrapankreatischen Arterien, selten sind dabei Tumorgefäße und arterio-venöse Fisteln. In der Beurteilung der Tumorausdehnung und dementsprechend der Operabilität liegt der Hauptwert der Angiographie: So spricht eine Tumordinfiltration, z. B. in der Arteria mesenterica superior oder in den Truncus coeliacus gegen eine Resezierbarkeit eines Carcinoms, sowie der mittels eines indirekten Splenoportogramms und Mesentericoportogramms festgestellte Verschuß der Vena lienalis, Vena mesenterica superior oder Vena porta gegen eine kurative Operabilität. (Soehendra 1982).

Die anfänglichen Erwartungen an die endoskopische, retrograde Cholangio-Pankreatikographie haben sich bezüglich der Früherkennung des Pankreascarcinoms nicht erfüllt, obschon diese beim klinisch manifesten Pankreascarcinom bei 90 % der Fälle die richtige Diagnose liefert (Klöppel und Klapdor 1982).

Die Destruktionen des Hauptganges und seiner Äste teilt man in die 4 Grundtypen ein:

Stenose-, Abbruchs-, Verjüngungs- und Zerfalltyp, wobei die beiden ersten die häufigsten sind.

Auch hier gibt es differentialdiagnostische Schwierigkeiten bezüglich der Abgrenzung zu der chronischen Pankreatitis. Die Parenchymographie mußte wegen der Gefahr von Pankreatitiden verlassen werden. Gesucht wird hier noch nach dem geeigneten Kontrastmittel.

Mittels einer Endoskopie läßt sich noch die Zytodiagnostik des Pankreassekrets durchführen, wobei die diagnostische Wertigkeit zwischen 50 und 80 % liegt. Voraussetzung ist jedoch, daß der Tumor die großen Pankreasgänge erfaßt hat und eine Stimulation der Sekretion noch möglich ist.



Abb. 12: ERCP bei Pankreaskopfcarcinom, Stenose des terminalen Ductus choledochus und Ductus pancreaticus

Die perkutane, transhepatische Feinnadel-Cholangiographie (PTC) und die perkutane, transhepatische Cholangiodrainage haben unter anderem als Indikation das Vorliegen eines extrahepatisch bedingten Verschlußikterus. Dieser ist ein Cardinalsymptom des Pankreascarcinoms und tritt bei diesem in ca. 60 bis 80 % auf (Klöppel und Klapdor 1982). In unserer Klinik war dies in 67 % der Fälle aufgetreten.

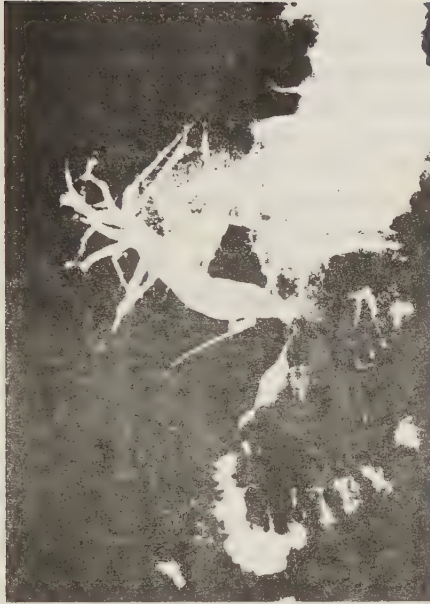


Abb. 13: Nach perkutan-transhepatischer Cholangiographie (PTC) füllt sich das intra- und extrahepatische, durch einen stenosierenden Pankreaskopfprozeß gestaute Gallengangssystem, rechts seitlich sieht man den zur palliativen Drainage eingebrachten Katheter (PTD).

Bei sehr hohen Serum-Bilirubin-Werten (über 5 mg%) gestattet diese Methode, rasch und zuverlässig Ursache und Lokalisation der Gallenwegsobstruktion aufzudecken. Diese diagnostische Maßnahme kann zum therapeutischen Eingriff erweitert werden, was zur Entlastung der Gallenwege, Besserung der Leberfunktion und des allgemeinen Zustandes führt.

Die Letalität bei Palliativoperationen konnte so auf ein Drittel gesenkt werden (Rückert und Kümmerle 1983). Bei Inoperabilität dient sie als Dauermaßnahme. In Bochum-Langendreer wurden bei 10 Patienten PTD's durchgeführt, davon 8 mit Erfolg. Die Trefferquote der präoperativ durchgeführten ERCP (23 Fälle) und der PTC (20 Fälle) lagen bei 70 %. Die Coeliacographie erwies sich in 82 % als ein gutes Diagnoseverfahren, wohingegen das CT nur in 60 % der Fälle eine richtige Diagnose erbrachte. Hinzugefügt werden muß, daß diese Voruntersuchungen in unterschiedlichen Kliniken gemacht wurden und daß die Erfahrungen mit dem CT noch recht gering waren, zudem auch diese Technik inzwischen verbessert wurde.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es bei der Diagnostik der Pankreastumoren nicht nur um die Aussagekraft der einzelnen Methode, sondern vor allem um die zielbewußte Reihenfolge der Maßnahmen geht.

Nur durch die Kombination dieser Verfahren läßt sich eine sichere Diagnose stellen und die Frage der Operabilität beantworten.

So erweist sich die Sonographie als ein nicht invasives und kostengünstiges Verfahren im Vorfeld aller übrigen Methoden. Das CT stellt eine Ergänzung bei unklaren sonographischen Befunden dar.

Als die treffsicherste Methode erscheint die ERCP in Kombination mit der Pankreas-Saft-Analyse, während man die Angiographie zur Klärung der Resezierbarkeit einsetzt.

Dennoch: Die Resektionsquote beträgt noch immer im allgemeinen weniger als 20 %. Es bleibt zu hoffen, daß der für ein Screening ideale Suchtest, wie es sich beim Tumormarker des onkofetalen Pankreasantigens andeutet, in näherer Zukunft entwickelt wird.

5. Therapie des Pankreascarcinoms

5.1 Fortschritte_in_den_Therapieverfahren

Trotz der relativ niedrig erscheinenden Resektionsrate von im allgemeinen weniger als 20 % zeichnet sich im Rahmen der chirurgischen Behandlung der Pankreastumoren eine deutliche Tendenz von der reinen Probepylorotomie in Richtung zu einem Resektionsverfahren hin ab (Rückert, Kümmerle 1981). Bei einer Resektionsquote der Pankreascarcinome von 31 % verteilten sich die übrigen operativen Eingriffe auf Palliativoperationen (63 %) und Probepylorotomien (6 %) in Bochum-Langendreer. In 7 Fällen wurde eine Pankreaskopfresektion nach Whipple, in 4 Fällen eine sogenannte Linksresektion und in 10 Fällen eine totale Duodenopancreatektomie durchgeführt. Als Palliativmaßnahmen überwogen die Gastroenterostomie und die biliodigestiven Anastomosen, bei denen die Choledochojejunostomie am häufigsten durchgeführt wurde (siehe Tab. 2 + 3).

Tab. 2: Palliative Operationsverfahren in Bochum-Langendreer bei periampullären und ductalen Pankreascarcinomen

<u>Palliative Operationsverfahren</u>	<u>Anzahl</u>
Einlage eines Häring-Tubus	1
Gastroenterostomie	22
Choledoch-Duodenostomie	10
Choledochojejunostomie	11
Hepaticojejunostomie	2
T-Drain und verlorenes Drain	8
Gastrocystostomie	1

Tab. 3: Pankreasresezierende Verfahren in
Bochum-Langendreer

Operationstechnik	Anzahl
Pankreaskopfresektion nach Whipple	7
Linksresektion	4
Totale Duodenopankreatektomie	10

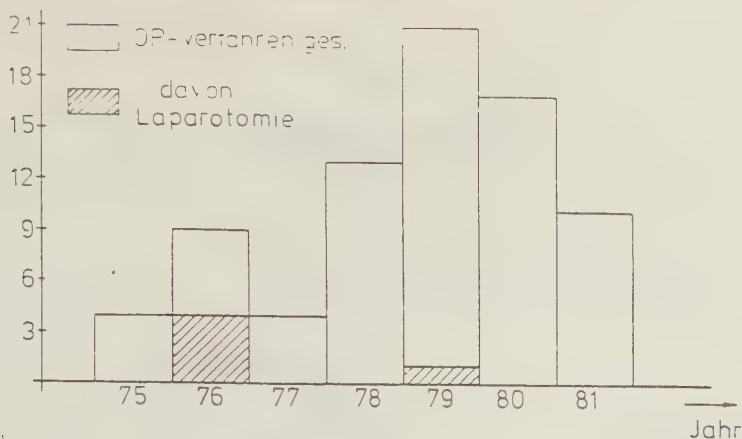
In einem Falle konnte nur noch eine Gastrocystostomie nach Pseudocystenbildung als Palliativverfahren angewandt werden. Insgesamt läßt sich jedoch ein deutlicher Trend weg von der ausschließlichen Probepancreotomie zu palliativen und resezierenden Maßnahmen hin feststellen (siehe Abb. 14 a-d).

Die Indikation zur radikalen Operation mittels einer Duodeno-Pankreatektomie ist der lokal-operable Tumor ohne nachgewiesene Fernmetastasen. Im Stadium T_1 (Tumor auf das Organ beschränkt) liegen im allgemeinen noch keine lymphogenen und hämatogenen Metastasen vor, während mit Übertreten der Organkapsel (T_2 und T_3) die lymphogene und hämatogene Metastasierung auf über 60 % anstieg (Klöppel und Klapdor 1979).

Nach denselben Autoren ist eine kurative Therapie durch Duodeno-Pankreatektomie also im wesentlichen nur im Stadium T_1N_0 und bedingt auch im Stadium T_2N_0 möglich. Eine exakte Tumorklassifikation mit Staging ist deshalb unerläßlich.

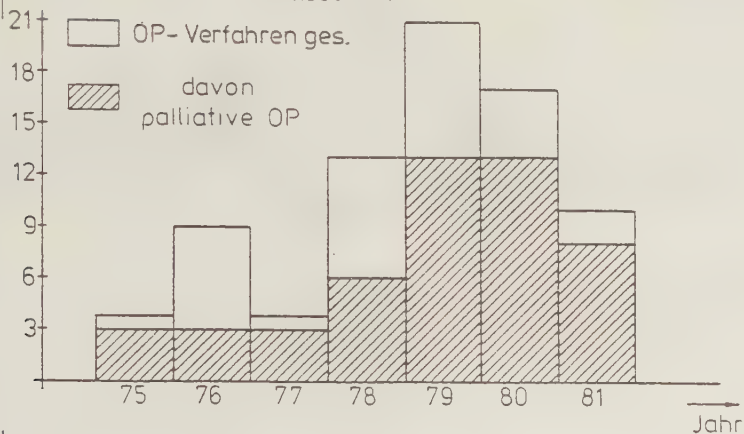
Patienten

Abb. 14a



Patienten

Abb. 14b



Patienten

Abb. 14c

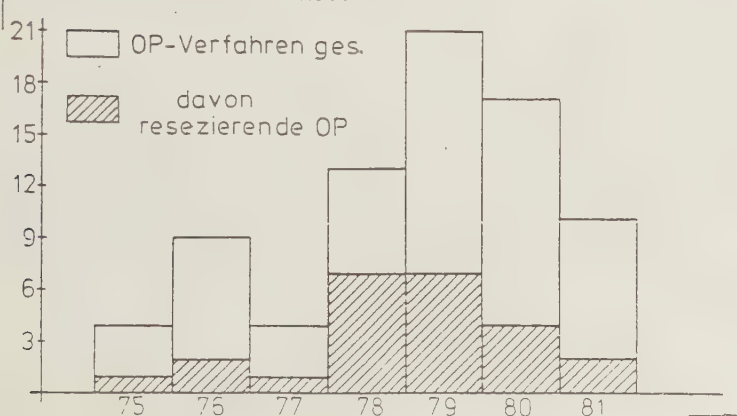
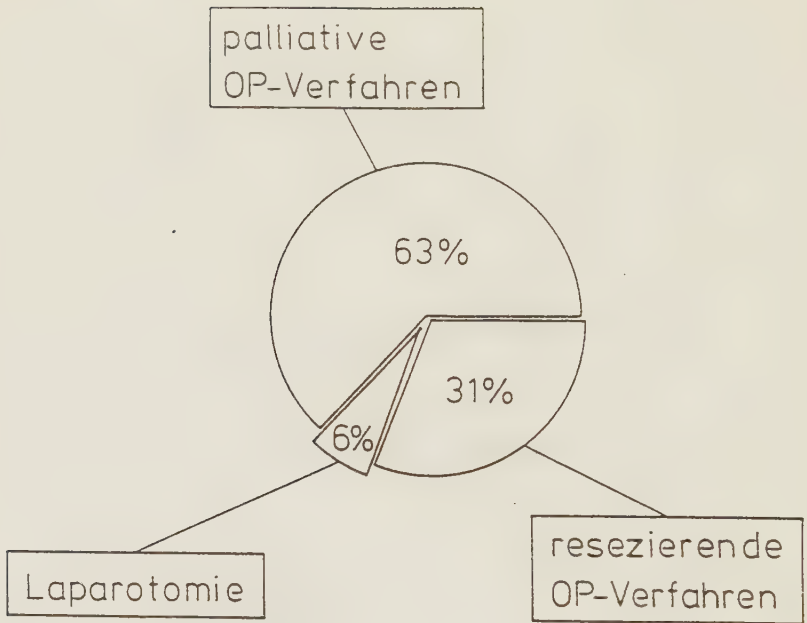


Abb. 14a



Chirurgische Universitätsklinik Bochum, Knappschafts Krankenhaus
Krankengut 1975 - 1981

5.2. Operative Verfahren

Drei Operationsphasen beinhaltet jede Duodeno-Pankreatektomie, nämlich:

1. Exploration
2. Mobilisierung und Resektion
3. Wiederherstellung der gastrointestinalen und biliodigestiven Kontinuität



Abb. 15: Topographischer Situs der Bauchspeicheldrüse

Nach Feststellung der Operabilität des Tumors (eine Infiltration in die Vena mesenterica superior oder eine Ummauerung der Vena porta verbieten eine Resektion) beginnt die Mobilisation mit der Präparation der anatomischen Strukturen des Ligamentum hepato-duodenale.



Abb. 16: Die Mesenterialgefäße sind vom Pankreasgewebe entfernt, die Drüse über der V. mesenterica sup. und der Vena porta durchtrennt und der distale Magen stufenförmig reseziert. (Operatives Vorgehen in der Chirurg. Universitätsklinik Bochum, Knappschafts-krankenhaus).

Nach Freilegung der Vena porta, der Arteria hepatica communis und des Ductus choledochus und nach Kocherscher Mobilisation des Duodenum wird der Pankreaskopf von dorsal angehoben. Daraufhin folgt nach Eröffnung der Bursa omentalis die Darstellung der Vena mesenterica superior. Nach Durchtrennung des Drüsenisthmus über dieser präparierten Vene folgt die Durchtrennung des caudalen Magens im Sinne der Zweidrittel-Resektion.



Abb. 17a: Resektat bestehend aus distalem Magen, Duodenalschleife und Pankreaskopfcarcinom.

Abb. 17b: Die Duodenopankreaskopfexstirpation ist vollzogen. (Operatives Vorgehen in der Chirurg. Universitätsklinik Bochum, Knappschafts Krankenhaus).

Nach Ligieren der Arteria gastroduodenalis wird en bloc der resezierte Magen und das Duodenum mit dem Pankreaskopf exstirpiert.

Mit der Anastomose zwischen Pankreasrest und Jejunum beginnt die Wiederherstellung der Kontinuitäten. Die Anastomose mit dem Pankreasrest ist Hauptort der möglichen Komplikationen bei der Duodeno-Pankreaskopf-Exstirpation.

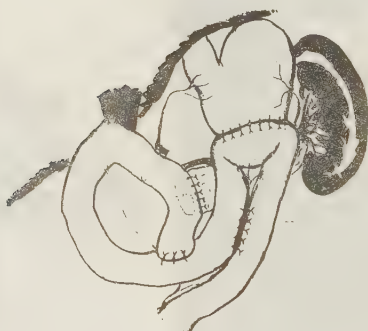


Abb. 18: Wiederherstellung der pankreo-, biliodigestiven und gastrointestinalen Kontinuität.

Eine totale Duodeno-Pankreatektomie verhindert diese Komplikation wie auch die Gefahr einer Pankreatitis im Restpankreas. Zudem verringert die totale DPE durch Wegfall der Anastomose mit dem Pankreasrest die Operationsdauer. Nach Anlegen einer termino-terminalen Anastomose zwischen Gallengang und Jejunum folgt eine retrocolische Gastro-

jejunostomie mit Fußpunktanastomose. Als Verfahren der Wahl gilt heute die totale DPE mit Entfernung der regionalen Lymphknoten des Pankreas im Oberbauch.

Die während der Operation gefundenen Lymphknotenmetastasen ergeben nicht generell eine Kontraindikation einer Radikaloperation. Hier ist eine individuelle Entscheidung notwendig, es sollte jedoch unbedingt eine Lymphadenektomie durchgeführt werden. Der entsprechend höheren Operationsletalität bei fortgeschrittenen Stadien steht dann aber eine erhöhte Chance zur kurativen Operation gegenüber (Kozuschek 1979).

Als ultraradikales Operationsverfahren bei Pankreas-carcinomen führte Fortner Anfang der 70iger Jahre in den USA die sogenannte regionale Pankreatektomie ein, die zusätzlich zur normalen DPE eine Resektion der Vena porta, fallweise des Quercolons und eine ausgedehnte Lymphkondissektion im Oberbauch bedeutete. Dabei wurde die Resektionsquote auf 35 % gesteigert, jedoch nahm die Operationsletalität ebenfalls bis weit über 30 % zu (Rückert, Kümmerle 1981).

Ein bloßer Palliativeingriff, wie eine biliodigestive Anastomose und/oder Gastroenteroanastomose, ist je nach Situation indiziert, wenn sich sichere Inoperabilitätskriterien wie Lebermetastasen, lokal-infiltrativ wachsender Tumor mit Einbruch in die großen Gefäße und Verschluß der Milzvenen mit Splenomegalie ergeben.

Kritisch wird ein Palliativeingriff, wenn die Tumorausbreitung entlang dem Ligamentum hepato-duodenale die biliodigestive Anastomose der Wahl, die termino-laterale Hepatikojejunostomie, unmöglich macht.

13 % der Patienten, bei denen lediglich Palliativmaßnahmen im Sinne einer Choledochoduodenostomie möglich waren, mußten ein zweites Mal operiert werden (Longmire und Forrest 1979). Im Gegensatz dazu mußten 2 der 54 in

unserer Klinik palliativ operierten Patienten (ca. 4 %) zur Funktionswiederherstellung der biliodigestiven Anastomose erneut operiert werden.

5.3 Konservative Therapiemöglichkeiten

Hinsichtlich der Palliativmaßnahmen, wie auch bei der präoperativen Vorbereitung, haben sich neue konservative Maßnahmen bewährt, wie die aus der ursprünglich mit der Chibanadel von Okuda 1974 durchgeführte PTC entwickelte PTCd, die entweder eine externe Ableitung erreicht (Nakayama 1978, Günther 1979) oder die letztlich in einer perkutanen Implantation eines Verweilkatheters mündende, kombinierte, extern-interne Drainage (Burcharth 1979).

Die endoskopisch in den Choledochus über eine Tumorstenose hochgeschobene nasobiliäre Verweilsonde dient nur der präoperativen Dekompression (Wurbs 1976), wohingegen die endoskopische Implantation eines "Pigtail"-Katheters (Soehendra 1982) eine Alternative zur operativen biliodigestiven Anastomose darstellte. Als Erweiterung der perkutanen, transhepatischen Drainage bietet sich die noch im Versuchsstadium befindliche Implantation radioaktiver Pellets zur lokalen Strahlenbehandlung von Tumorstenosen des Gallengangs an (Rösch 1981). Ob die präoperative Bestrahlung des Pankreascarcinoms die Resektabilität wirklich zu steigern vermag, wie es Pilepich und Miller 1980 angaben, ist noch zu überprüfen (Rösch 1981).

Nach Forrest und Longmire (1979) mußte bei 13 % der palliativ-operierten Patienten (lediglich eine Choledochoduodenostomie) ein zweites Mal operiert werden, da es durch Tumorstadium zu einer Stenose des Duodenum kam. 2 der 54 palliativ-operierten Patienten in Bochum-Langendreer (ca. 4 %) mußten sich einer zweiten Operation wegen einer Duodenumstenose durch Tumorstadium unterziehen.

Die Ergebnisse der Chemotherapie beim Pankreascarcinom sind widersprüchlich. Die sekundäre Chemotherapie mit 5-FU (= 5- Fluorourazil) und CCNU (=Chloräthyl-Cyklohexyl-Nitroso-Urea) hatte nach einer Veterans-Administration-Studie keinen Einfluß auf die Prognose, wohingegen u.a. Mallison und Mitarbeiter 1980 in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie mit der Kombination Cyclophosphamid, 5-Fluorourazil, Vincristin, Methotrexat eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erzielten(Rösch 1981)

Bei lokal unresezierbarem Carcinom bietet sich die Bestrahlungstherapie bei Gabe von 5-Fluorourazil an, mit anschließender Kombinations-Chemotherapie, soweit diese toleriert wird (Mac Donald, Gunderson, Dohn 1980). Zur Schmerzbekämpfung stehen zahlreiche Verfahren zur Verfügung, wie z. B. die Splanchnoektomie, Sympatektomie und Alkoholinfiltration beider Nervi splanchnici, ohne jedoch sehr überzeugenden Erfolg.

6. Therapie endokriner Tumoren

Die Therapie der endokrinen Pankreastumoren erfolgt chirurgisch, und zwar durch Ausschälung des vorher lokalisierten Tumors, wobei eine Heilung in 70 bis 80 % aller Fälle beobachtet werden kann (Dold und Sack 1982). Wird kein Tumor gefunden, empfiehlt es sich trotzdem, das Pankreas partiell oder subtotal zu resezieren mit einer Erfolgsaussicht nach gleichen Autoren von 30 bis 40 %.

Nach einer Studie von Klöppel u. a. 1979 beträgt die mittlere Überlebenszeit bei maligne entarteten, endokrinen Pankreastumoren, die auch Nesidioblastome oder auch Apudome genannt werden, wobei das einzige eindeutige Kriterium der Malignität ihre Metastasierung darstellt, im Mittel 4 Jahre.

Generell ist eine chirurgische Therapie anzustreben, wobei die intraoperative Lokalisationsbestimmung des Tumors mittels der Inspektion und bidigitaler Palpation des Pankreas nach Kocher Mobilisation einen sehr hohen Stellenwert einnimmt.

Nach Heberer und Teichmann 1982 konnten damit 50 bis 80 % aller endokrinen Tumoren intraoperativ beim ersten Eingriff erkannt und reseziert werden.

Als neue therapeutische Möglichkeit weisen Moore, Lyn u. a. vom Medizinischen Institut in Boston, USA, auf die arterielle Embolisation gut durchbluteter Tumoren, wie es die endokrinen Pankreastumoren sind, vor deren chirurgischen Resektionen hin. Diese Technik hat als erfolgslimitierenden Faktor die Rekanalisationstendenz nach der Embolisierung. Deshalb kann sie nur als palliative oder adjuvante Therapie eingesetzt werden.

6.1 Insulinome

Beim Insulinom wird präoperativ die Ansammlung größerer Insulinmengen im Tumor durch häufige fett- und eiweißreiche Nahrung verhindert, so wie Diazoxide eine Insulinausschüttung hemmen. Bei metastasierten Insulinomen kann mit Streptozotozin, welches selektiv die Betazellen zerstört, jedoch auch nephrotoxisch ist, ein Behandlungsversuch gemacht werden.

Bessere Ergebnisse ergab (nach Moertel und Hanley 1978) die Kombination mit 5-FU, Endoxan und Adriamycin bei gleichzeitiger Gabe von Prednison. Mit der selektiven Angiographie lassen sich ca. 75 % aller Insulinome erfassen (Creutzfeldt, Peiper 1975).

In 10 bis 15 % treten multiple Adenome auf (Peiper 1975). Bei diffuser Adenomatose greift man zur distalen Resektion, je nachdem, wie das präoperative klinische Bild aussieht und die intraoperative Schnellschnittdiagnose ausfällt (Kozuschek u. a. 1979). Heterotopes Pankreasgewebe am Duodenum, Leberhilus und Milz ist möglich, als Resektionsverfahren werden entweder die partielle Duodeno-Pankreatektomie (Whipple-Operation) oder die Linksresektion angewandt. Zur Senkung des Insulinspiegels beim inoperablen metastasierenden Inselzellcarcinom wird neben Diazoxid auch Diphenyl-Hydantoin verwendet. Die Kenntnis, ob ein Patient auf Diazoxide anspricht oder nicht, hat auch therapeutische Konsequenzen. So wird ein Operateur bei einem nicht lokalisierbaren Tumor eine subtotale Pankreatektomie in der Hoffnung durchführen, damit den Tumor "blind" zu entfernen. Gelingt dies nicht, und ist der Patient mit Diazoxid behandlungsfähig, so kann unter einer Diazoxidbehandlung unter der Vorstellung zugewartet werden, daß im Laufe der Zeit der Tumor an Größe zunimmt und später bei einem zweiten operativen Eingriff gezielt erfaßt werden kann (Heberer, Teichmann 1982).

Ist eine Diazoxidbehandlung wirkungslos präoperativ, sollte eine totale Duodeno-Pankreatektomie durchgeführt werden.

In Bochum-Langendreer konnten 2 sich im Pankreaskopf befindende Insulinome erfolgreich enucleiert werden. Die beiden Patientinnen sind bis heute über einen Zeitraum von 8 Jahren beschwerdefrei; Blutzuckerschwankungen blieben bis heute im Normbereich. Ein weiterer Patient, der lediglich noch palliativ operiert werden konnte (Gastroenterostomie wegen eines Pankreaskopfcarcinoms), lebte 5 Jahre beschwerdefrei nach einer Pankreaslinksresektion in einer auswärtigen Universitätsklinik wegen eines Insulinoms.

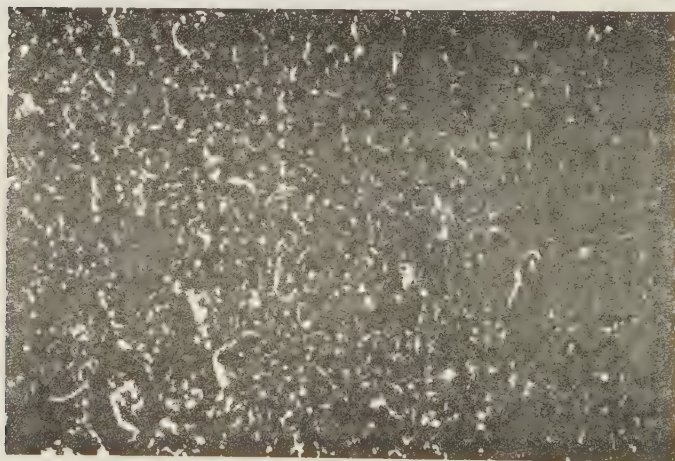


Abb. 19: Histologischer Aspekt eines Insulinoms (eigenes Krankengut). Inselzelladenom; 56-jährige Frau, Operationspräparat 2 Zelltypen. Die roséfarbenen sind die inkretorisch aktiven, die dunkelgetönten die wahrscheinlich inaktiven Epithelien. HE, Vergr. 210 : 1.



Abb. 20: Makroskopischer Aspekt eines enucleierten Insulinoms (eigenes Krankengut).

6.2 Gastrinome

Die Gastrinome sind in 60 % der Fälle maligne und haben bereits meist schon zum Operationszeitpunkt Metastasen gesetzt (Arnold u. a. 1974).

Diese Tumoren liegen vorwiegend im Pankreasschwanz und -körper, in etwa 20 % findet man ektope Tumoren in Duodenum, Antrum ventriculi oder Milzhilus (Kümmerle, Rückert 1978).

Das Zollinger-Ellison-Syndrom des Gastrinoms, welches in 20 bis 25 % aller endokrinen Pankreastumoren vorkommt, tritt am häufigsten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf, wobei 60 % Männer sind. Im Gegensatz zum Insulinom traten bisher keine Gastrinome in der Neugeborenenperiode oder im Kleinkindesalter auf (Klöppel u. a. 1979).

Auch hier überwiegt als therapeutischer Eingriff die Pankreasteil- und Linksresektion. Obwohl Gastrinome fast immer maligne entartet sind, multipel auftreten und meist bei Diagnosestellung metastasiert haben, sind dennoch die Ergebnisse von Burchardt (1979) bei frühzeitig diagnostizierten, intrapankreatischen Gastrinomen durch Pankreasteilresektionen erstaunlich günstig. Der konservativen Therapie mit Cimetidin oder Ranitidin ist der Vorzug bei fortgeschrittenen Stadien gegenüber der nur bei Versagen dieser als ultimaratio zu sehenden totalen Gastrektomie zu geben. Durch postoperative Hormonanalysen wird die Effektivität und Radikalität der chirurgischen Eingriffe nachgewiesen.

Die beiden männlichen Patienten im Alter zwischen 40 und 50 Jahren, die in unserer Klinik wegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms behandelt wurden, konnten beide mittels einer Linksresektion des Pankreas geheilt werden. In beiden Fällen handelt es sich um benigne Gastrinome des Pankreas corpus. Postoperative Hormonanalysen bestätigten den Erfolg dieses Eingriffs.

6.3 Glucagonome

In jüngster Zeit gibt es Anzeichen dafür, daß die Häufigkeit der Glucagonome zunimmt (etwa 1 % aller endokrinen Pankreastumoren) (Keller u. a. 1982).

Die drei wichtigsten Symptome bestehen in der Glucoseintoleranz, dem Erythema nekrolytica migrans und in der Hypoaminoazidämie (Reichardt 1979). Häufig wird die Diagnose durch Hautbiopsien durch den Dermatologen gestellt. Die Patienten mit einem Glucagonom lassen sich vermutlich hauptsächlich in dermatologischen Ambulanzen und andererseits in dem intern-medizinischen Diabetes-Krankengut, speziell bei den "Borderline-Diabetikern" finden.

Das klassische Glucagonom-Syndrom oder auch diabetogene-pemphigoide Syndrom scheint sich erst spät zu entwickeln. Nach Lokalisation des Tumors mit Hilfe von Sonographie, Szintigraphie, selektiver Angiographie, Portographie und Pankreasphlebographie, Tripelkatherisierung mit lokalisierter Blutentnahme zur Hormonbestimmung folgt als Therapie die Resektion in Form einer distalen Hemipankreatektomie oder einer Kopfresektion nach Whipple.

6.4 Seltene endokrine Pankreastumoren

Das seltene Verner-Morrison-Syndrom (3-4 % aller endokrinen Pankreastumoren) gekennzeichnet durch profuse wässrige Diarrhoen, Hypokaliämie, Hypo- bis Achlorhydrie, deshalb auch oft als pankreatische Cholera bezeichnet, ist in 40 % der Fälle maligne entartet. Als Wirkstoff wird hier das Prostaglandin A und E diskutiert (Creutzfeldt, Arnold 1979).

Auch hier ist die Therapie der Wahl eine Resektion des tumortragenden Pankreasteils wie auch beim seltenen Carcinoidsyndrom, multihormonalen Tumoren und der hereditären, familiären, multiplen endokrinen Adenomatose Typ I (Wermer-Syndrom).

7. Ergebnisse und Diskussion

Die Chirurgen waren sich lange Zeit nicht einig darüber, ob beim Pankreascarcinom nicht auf jeden Resektionsversuch zugunsten von palliativen Maßnahmen verzichtet werden sollte. Viele Studien beschäftigten sich seither mit dieser Frage.

Eine der herausragendsten ist die von Warren 1975 in der Laurey-Klinik erstellte, aus der eine deutliche Bevorzugung der Resektion hervorging. 1981 veröffentlichten Rückert und Kümmerle Daten von 148 radikaloperierten (Duodeno-Pankreatektomie) Patienten mit Pankreascarcinomen. Sie erreichten eine Zweijahresüberlebensrate von 26 % (unter Abzug der Operationsletalität) und eine Fünfjahresüberlebenszeit von 21 %, wohingegen die Fünfjahresüberlebenszeit bezogen auf alle Patienten mit Pankreascarcinomen 4 % betrug.

Da die Absterbekurven nach Duodeno-Pankreatektomien wesentlich flacher als nach Palliativ-Operationen verliefen, folgerten sie, daß die Erfolgsaussichten der DPE beim Pankreascarcinom ermutigend seien und nicht zur Resignation führen dürften.

Klöppel und andere veröffentlichten 1979 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift, daß für die resezierten Patienten eine Chance von 28 % bestehe, durch die Operation definitiv geheilt zu werden, nämlich für alle mit Tumoren im T_1N_0 -Stadium und ungefähr die Hälfte der Patienten mit T_2N_0 -Stadien (18 %).

Wanke und Baumann vertraten 1980 die Meinung, daß seit den ersten erfolgreichen Duodeno-Pankreatektomien durch Whipple 1935 und Brunschwig 1937 die Frage noch nicht beantwortet sei, ob damit die Überlebensrate signifikant zu verbessern sei.

Sie folgern dies aus einer Zusammenstellung von 12.776 Patienten mit "Pankreascarcinomen" aus der Literatur. Dabei ergab sich eine Resektionsquote von 12,6 %, wobei die "Überlebensraten" von 6 bis 25 % als sehr ungenaue Aussagen auffielen.

Die in Bochum-Langendreer vergleichsweise hoch ausgefallene Resektionsquote von 31 % läßt sich darauf zurückführen, daß die Grenzen eines radikalen operativen Eingriffs weiter umfaßt wurden als die Stadien $T_1N_0M_0$ und $T_2N_0M_0$ (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: Tumor-Stadien der resezierten Patienten nach dem TNM-System (siehe Tabelle 1).

Stadium	Anzahl	Gesamtanzahl
$T_2N_0M_0$	4	13
$T_2N_0M_0$	9	
$T_1N_1M_0$	5	7
$T_2N_1M_0$	2	

So konnte in 7 Fällen erst nach Freilegung aller Gefäße und des Pankreas und schließlich nach Schnellschnittuntersuchung entnommener Lymphknoten festgestellt werden, daß die Resektion des Organs infolge Lymphknotenmetastasen nur noch bedingt kurativ zu bezeichnen war, da man nicht sicher sein konnte, mit Hilfe der Lymphadenektomie alle befallenen Lymphknoten entfernt zu haben.

Die Frühergebnisse der Resektionen waren gegenüber den Palliativoperationen besser. So lag die Einjahresüberlebenszeit der palliativ Operierten bei 16 %, die der Resezierten bei 45 %. Da man meinen könnte, die Voraussetzungen beider Gruppen seien allein bezüglich des Tumorstadiums schon zu unterschiedlich, so daß sich zwangsläufig ein normaler Unterschied in den Frühergebnissen ergeben müßte, wird dies deutlicher dadurch, daß man Patienten mit gleichen Tumorstadien vergleicht, die jedoch unterschiedlich behandelt wurden, wenngleich die unterschiedlichen Therapiearten vermuten lassen, daß der Operateur verschiedene Ausgangslagen der Patienten erkannte.

Die Überlebenszeiten der noch bedingt kurativ Resezierten des Stadiums $T_2N_1M_0$ lagen höher als der palliativ Operierten des gleichen Stadiums.

Auffallendstes Beispiel hierfür ist der Fall einer heute 57-jährigen Patientin, bei der erst nach Resektion einer solitären Lungenmetastase später ein Pankreas-schwanzcarcinom entdeckt worden war. Die Patientin lebt heute, 4 Jahre nach einer Pankreaslinksresektion, beschwerdefrei.

Da die Metastasierung das entscheidende maligne Potential jedes Tumors ist, gibt es auch hier neueste, für den praktizierenden Mediziner wichtige Erkenntnisse.

Beim Metastasierungsprozeß unterscheidet man zwischen der Penetration des Primärtumors mit Einbruch in die Lymph- und Blutbahn, der Dissemination mit Ablösen von Tumorzellen vom Tumor und der Ausbildung von Metastasen vor Ort (Sträuli 1980).

Interessant hierbei dürfte sein, daß die Anheftung von Tumorelementen nicht mechanisch erfolgt, sondern abhängig von Gerinnungsvorgängen ist. So konnte tierexperimentell nachgewiesen werden, daß durch die Aktivierung des Gerinnungssystems am Ort der Tumorzellhaftung eine Metastasierung begünstigt wird.

Als einzige "antimetastatische" Substanz erwies sich Hydroxycumarin: 50 % der damit behandelten Tiere blieben metastasenfrei, zudem verzögerte sich das Wachstum der Tumoren (Hilgard 1980).

Die Tatsache, daß beim sehr schnell metastasierenden Pankreascarcinom eine Vermehrung des Antithrombins 3 in mindestens 50 % der Fälle vorkommt, verbunden mit rezidivierenden Thrombophlebitiden und Thrombosen, widerspricht der These Hilgards, daß der therapeutische Effekt von oralen Antikoagulantien mehr mit ihrer gegen Vitamin K gerichteten Wirkung zusammenhängt, welcher die Tumorenzyme beeinflussen könnte, als mit seinem gerinnungshemmenden Effekt.

26 der an einem Pankreascarcinom erkrankten Patienten in Bochum-Langendreer wiesen präoperativ Gerinnungsstörungen auf, bei 7 davon war es schließlich auch die Todesursache postoperativ.

Angesichts der recht großen Komplikationsrate nach Pankreasoperationen ist die Suche nicht nur nach besseren Früherkennungsmaßnahmen des Pankreascarcinoms, sondern auch nach besseren Therapiemöglichkeiten berechtigt.

Die wohl größte Schwierigkeit entsteht während solcher Operationen durch ausgeprägte Blutungen. Der intraoperative Blutverlust durch Gefäßverletzungen, diffuse Blutungen bei ausgedehnten Verwachsungen infolge Voroperationen, Gerinnungsstörungen bei bestehendem Ikterus oder infolge Leberfunktionsstörungen ist oft beträchtlich. Präoperative Voraussetzung ist also eine Normalisierung des Gerinnungsstatus, bei mechanischem Ikterus z. B. durch Anlage einer PTCD (percutane transhepatische Cholangiodrainage).

16 (22 %) der in Bochum-Langendreer wegen eines Pankreascarcinoms Operierten waren in demselben Operationsgebiet voroperiert (überwiegend wegen einer Cholecystolithiasis), bei den Palliativoperationen war dies 12 mal der Fall, bei den Resektionen 4 mal.

Die typische Laborparameterkonstellation und auch Zeichen für eine Leberfunktionsstörung war eine erhöhte BSG (96 %), eine Erhöhung der Alpha₁- und Alpha₂-Globuline in der Elektrophorese (6 %), eine Leukozytose (37 %), eine Erhöhung (9 %) oder Erniedrigung (9 %) der Amylase- und Lipasewerte im Serum, eine Hyperbilirubinämie (67 %), eine Erhöhung der GOT (71 %), der GPT (71 %), der Gamma-GT (70 %), der AP (75 %) und der GLDH (50 %) und eine gering verminderte Cholinesterase (37 %) bei normalen LDH- und HBDH-Werten. Das CEA und Alpha₁-Fetoprotein waren in 6 % erhöht.

In 26 Fällen waren die Quick-Werte erniedrigt (36 %). Der Vergleich der Resektionsverfahren hinsichtlich ihrer postoperativen Komplikationen zeigt eine gering höhere Rate bei der totalen DPE, besonders infolge von Blutungen und vor allem infolge von Blutzuckerschwan-
kungen. So waren postoperativ Blutungen als Komplikatio-
nen bei der totalen DPE in 5 Fällen (50 %), bei der Pan-
kreaskopfresektion nach Whipple in 3 Fällen (43 %) und
bei der Linksresektion in einem Fall (25 %) aufgetreten.
Neben dem Ersatz des Blutverlustes bei den oft mehrstün-
digen Operationen durch Erythrozytenkonzentrat-Infusio-
nen mit Substitution der Gerinnungsfaktoren durch gerin-
nungsaktives Fresh-Frozen-Plasma kann (nach Gall u. a.
1983) dieser Eingriff mittels Natriumnitroprussid in
kontrollierter Hypotension bei systolischen Blutdruck-
werten zwischen 70 und 90 mmHg durchgeführt und der Blut-
verlust verringert werden.

Postoperative Komplikationen ergeben sich z. B. auch
durch Gallefisteln, meist aus dem Leck des Stichkanals
bei sehr dünnwandigen Gallengängen, welche durch Verwen-
dung von Fibrinkleber fast vollständig ausblieben.
In Bochum-Langendreer kam es in 5 Fällen zu Pankreas-
fisteln, die sich jedoch nach entsprechender Wundbehand-
lung wieder zurückbildeten.

Nach 5 totalen Duodenopankreatektomien, nach 4 Teilre-
sektionen und 6 Palliativoperationen kam es zu beträcht-
lichen Gerinnungsstörungen mit Blutungen. Bei den Pallia-
tivoperationen fielen als postoperative Komplikationen
2 Beinvenenthrombosen und 2 Lungenembolien auf, wohin-
gegen bei einer Linksresektion des Pankreas eine hämorrha-
gisch-nekrotisierende Pankreatitis des Restgewebes the-
rapeutische Schwierigkeiten bereitete.

Bis hierher unterschieden sich partielle und totale DPE nur gering bezüglich der postoperativen Komplikationen, jedoch kam es in Bochum-Langendreer bei 80 % der totalen DPE zu einem pankreopriven Diabetes mit gefährlichen Blutzuckerschwankungen, vor allem durch den Ausfall des Hormons Glucagon. Bei der partiellen DPE sind diese Blutzuckerspiegelschwankungen nicht so ausgeprägt, jedoch kommt es häufig zur Ausbildung eines manifesten Diabetes.

Tab. 5: Diabetische Stoffwechsellaage bei verschiedenen Operationen wegen eines Pankreascarcinoms

	präoperativ				postoperativ		
Operations- verfah- ren	kein Diabe- tes	diäte- tisch einge- stell- ter Diabe- tes	mit ora- len Anti- diabeti- ka ein- gestell- ter Diabetes	insulin- pflichti- ger Diabetes	diäte- tisch einge- stellter Diabetes	mit ora- len An- tidiabe- tika ein- gestellter Diabetes	insulin- pflichti- ger Diabetes
totale DPE	6	2	1	1	2	-	8
Pankre- askopf- resekt. n.Whipple	3	1	1	1	2	-	4
Links- resek- tion	3	1			4		

Die Tabelle 5 ergibt zudem den auffallenden Befund, daß eine Pankreaskopfresektion wesentlich größere Auswirkungen auf die diabetische Stoffwechsellaage hat als eine Linksresektion. In 3 Fällen der totalen DPE kam es Wochen später zu Blutzuckerschwankungen mit letztendlich letalem Ausgang.

Auch hier gibt es als neueste technische Möglichkeit die postoperative Blutzuckerregulation partiell und vor allem total-pankreatektomierter Patienten mit Hilfe der künstlichen "Betazelle".

Die Auswirkungen des Postaggressions-Stoffwechsels auf den Kohlehydratmetabolismus werden durch den Wegfall der Insulin- und Glucagonsekretion nach diesen Operationen verstärkt.

Als eine Möglichkeit bietet sich die Autotransplantation von aus dem gesunden Anteil des Pankreatektomiepräparates isolierten Inseln an, was jedoch erstens wegen der nicht sicheren Gutartigkeit dieses Autotransplantates, zweitens wegen des vorher schon bestehenden latenten oder manifesten Diabetes recht zweifelhaft ist.

Dem künstlichen Pankreas gelang es schließlich (Pfeiffer 1978) trotz postoperativ für den katabolen Stoffwechsel notwendiger hochkalorischer parenteraler Ernährung mit z. T. konzentrierten Kohlehydratlösungen, eine gute Blutzuckereinstellung zu erreichen, was nicht zuletzt postoperative Wundheilung, Infektabwehr und Rekonvaleszenz begünstigt.

Bei partiell Pankreatektomierten hat es zudem einen günstigen Effekt auf die noch verbleibenden Betazellen, denn die körpereigene Insulinrestsekretion nimmt unter kontrollierter Insulinzufuhr zu. Da die partiellen Resektionsverfahren unter anderem den Nachteil haben, daß sich postoperativ Entzündungen und Anastomosenlecks durch Autolyse infolge der verbleibenden exokrinen Hormonsekretion ergaben, wurde die Pankreasgangocclusion mittels eines Kunstharzes (Ethiblock) eingeführt, wobei es nach Gangocclusion über ein Speicheloedem zu einer Fibrose des Organs ohne Funktionsverlust der Langerhans'schen Inseln kommt (Gebhardt u. a. 1983).

Eine weitere Verbesserung, die jedoch sehr unterschiedlich beurteilt wird, stellt die postoperative Peritonealspülung mit dem Ziel dar, evtl. sich bildenden pankreatogenen Ascites, wie er vor allem bei der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis und nur bei den partiellen Organresektionen selten vorkommt, abzuleiten, da dessen toxischer Charakter inzwischen bekannt ist (Lankisch 1979).

Diese gibt es als 2 unterschiedliche Anwendungsformen:

Die Peritonealdialyse und die Spülsaugdrenage.

Die Peritonealdialyse tritt dabei in den Hintergrund, da sie ihre Hauptanwendung bei der Überwindung der schweren, oft tödlichen Frühphase der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis erfährt (Gebhardt 1983).

Häufiger kommt es postoperativ nach Teilresektionen zur Spülsaugdrenage, die eine Spätintoxikation durch entzündliche Prozesse verhindern soll.

In unserer Klinik wurde dieses Verfahren nicht angewandt, da aus eigenen Erfahrungen eine schnelle Verklebung im Bereich der Bursa omentalis und somit Unwirksamwerden der Spülung eintritt.

In Zukunft dürfte möglicherweise die Pankreastreansplantation sich ebenfalls als eine praktikable Methode erweisen, Spätkomplikationen, vor allen Dingen nach totaler Duodeno-Pankreatektomie zu verringern.

Die Transplantation vaskularisierter Pankreassegmente brachte bisher trotz großer Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie keine völligen, dauerhaften Erfolge. Neben Abstoßungsreaktionen traten Infektionen und Fisteln auf. Die Möglichkeit der Herauslösung der Langerhans'schen Inseln aus dem Gesamtpankreas durch Verdauung des exokrinen Gewebes mit dem Enzym Kollagenase führte zur Transplantation isolierter Inseln, was zur völlig intakten intravenösen Glucosetoleranz bei weiterhin verminderter

oralen Glucosetoleranz (wegen der fehlenden Innervation der transplantierten Inseln) führt. Dabei wird Inselgewebe immun-suppressiv behandelten Patienten von kindlichen und erwachsenen Spendern (heute bereits aus dem menschlichen Foetus) intraportal oder auch in Muskulatur und Bauchhöhle transplantiert, ohne daß es z. B. zur portalen Hypertension kommt (H. Schatz 1980).

Als Konkurrent des künstlichen Pankreas und der Inselzelltransplantation scheint sich ein neues, semi-synthetisch hergestelltes Insulin hervorzutun, bei welchem aus einem Lektin-Maltose-Insulin-Komplex in Abhängigkeit von der Serum-Glucosekonzentration biologisch aktives Insulin freigesetzt wird. Über die Praktikabilität wird die Zukunft entscheiden (H. Schatz 1980).

Letztendlich werden diese Methoden jedoch nicht die Prognose der Pankreastumoren entscheidend verbessern. Über 95 % aller Patienten mit einem Pankreascarcinom sterben heute noch innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnosestellung.

Die für die Prognose wichtigsten Faktoren ergibt die Tabelle Nr. 6 (nach Joss u. a. 1981).

Tab. 6: Prognostische Faktoren des Pankreascarcinoms

prognostische Faktoren	Überlebenszeit	Ansprechbarkeit auf Chemotherapie
Tumorstadium	+	+
Metastasenlokalisation	+	+
Lokalisation des Primärtumors	+	-
Alter	+	+
Geschlecht	+	?
Aktivitätsindex	+	+
Histologischer Malignitätsgrad	+	?
Dauer der Symptome bis zur Diagnose	+	?
Chirurgische Behandlung	+	?

Dabei sind die prognostischen Faktoren aufgeteilt in die chemotherapeutische Ansprechbarkeit und die Überlebenszeit. Das Tumorstadium ist der wichtigste Faktor für die Überlebenszeit.

Nur Patienten mit radikal-resezierbarem Carcinom (Stadium $T_1N_0M_0$, $T_2N_0M_0$) haben eine kurative Chance. Die Überlebenszeit bei lokuregionärer Ausbreitung beträgt 6 Monate, bei intraabdomineller Aussaat 3 Monate, mit Lebermetastasen noch 2 1/2 Monate (nach Joss 1981).

Noch 2 Monate leben im Mittel Patienten mit Fernmetastasen außerhalb des Abdomens. Was die chemotherapeutische Ansprechbarkeit betrifft, so sprechen Weichteil-, Lymphknoten- und Lungenmetastasen öfter an als Lebermetastasen und abdominelle Tumormassen. Pankreaskopftumoren haben eine etwas bessere Prognose (4 Monate) als Corpus- (3 Monate) oder die Schwanzcarcinome (3 1/2 Monate). Die Überlebenszeit aller ampullären Pankreaskopfcarcinome betrug in Bochum-Langendreer unabhängig von ihrer Behandlungsart 13 Monate, die des Corpuscarcinoms 3 Monate und die des Schwanzcarcinoms 5 Monate. Diese relativ langen Zeiten lassen sich durch die chirurgische Intervention, sei sie palliativ oder kurativ, erklären.

Die Prognose mäßig bis gutdifferenzierter Tumoren ist besser als solche mit schlechter Differenzierung. Aus dem Studium der histo-pathologischen Befunde läßt sich aufzeigen, daß die Prognose um so schlechter ist, je entdifferenzierter der Tumor ist.

Die Überlebenszeit, wie auch der Chemotherapieerfolg wird beeinflußt durch den Aktivitätsindex als Ausdruck des Allgemeinzustandes.

Die Überlebenszeit radikal-operierter Patienten liegt höher als die palliativ-operierter.

Ob dies nur daran liegen mag, daß die radikal Resezierten sich in einem noch nicht soweit fortgeschrittenen Stadium dieser Erkrankung befanden und deshalb auch in einem besseren Ausgangszustand, mag bezweifelt werden, da schließlich auch die Stadien $T_2N_1M_0$ und $T_1N_1M_0$ versucht kurativ behandelt wurden.

Aufgrund der letzten Ergebnisse mehrerer Studien, die sich mit der postoperativen adjuvanten Chemotherapie befaßten (Priestmann 1983), sollte bei jüngeren Patienten ohne Ikterus in relativ gutem Allgemein- und Ernährungszustand eine Kombinationschemotherapie durchgeführt werden, mit z. B. 5-Fluoro-uracil, Adriamycin und Methotrexat wegen der relativ geringen gastrointestinalen und gut steuerbaren hämatologischen Toxizität.

Bei bettlägerigen, ikterischen Patienten in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand sollte darauf verzichtet werden.

Die Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreascarcinoms besteht in der Bestrahlung kombiniert mit 5-Fluoro-uracil (Dold, Sack 1982).

Die vielen kleinen Schritte in Bezug auf eine Verbesserung der therapeutischen Maßnahmen bei Pankreastumoren können nicht darüber hinwegtäuschen, daß fast ausschließlich eine Besserung der fatalen prognostischen Situation über eine frühzeitige Tumordiagnostik zu erreichen ist. Einen Schritt in diese Richtung könne die epidemiologische Definition von Risikogruppen erbringen, wobei durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen die entsprechend gefährdeten Personen überwacht würden. Jedoch sind die vermutlichen Risikofaktoren - z. B. Alkohol, Nikotin, Kaffee, Blutgruppenstatus A, Umgang mit Chemikalien, Diabetes mellitus, chronische Pankreatitis - in der medizinischen Wissenschaftswelt noch umstritten.

Nachdem das Alpha₁-Fetoprotein und das carcino-embryonale Antigen (CEA) keine Hilfe als Tumormarker darstellten, müßte sich die klinische Bedeutung des onkofetalen Pankreasantigens, des Laktoferrins und des sogenannten Leukozytenadhärenzhemmtests erst noch bewahrheiten. Schließlich ist auch im Hinblick auf die technische Entwicklung noch mit Fortschritten zu rechnen, so z. B. durch die Computerisierung der Sonographie, Ultraschallendoskopie, Kernspintomographie und der Positronen-Emissions-Tomographie, mit Hilfe welcher man chemische Abläufe in einem Organ messen kann und womit prinzipiell die nicht invasive und wiederholbare Erfassung physiologischer Parameter in Tumoren und deren Umgebung möglich ist. Grundsätzlich ist die in die zukünftige Entwicklung von Diagnoseverfahren gesetzte Hoffnung wohl verfrüht, doch eine gesunde Skepsis gepaart mit dem Willen, diesen so hoffnungslos erscheinenden Erkrankungen mit allen möglichen menschlichen und technischen Mitteln zu begegnen, werden den heutigen Mediziner leiten müssen.

Andererseits darf nicht unbeachtet bleiben, daß auch auf dem Gebiet der Therapie noch ein Fortschritt möglich sein muß. An erster Stelle steht sicher die Chirurgie, die allen Kritikern zum Trotz die besten therapeutischen Ergebnisse gemessen an den Überlebenszeiten erbrachte und dennoch daran interessiert sein muß, neue Verbesserungen bezüglich der präoperativen Vorbereitung (z. B. Behandlung der Gerinnungsstörungen), der chirurgischen Technik (z. B. das Operieren bei kontrollierter Hypotonie) und der postoperativen intensivmedizinischen Nachbehandlung (z. B. Einsatz des Biostators, der künstlichen Betazelle) anzustreben.

Insgesamt ergab die Auswertung der 78 Bochumer Krankenakten Ergebnisse, die denen vergleichbarer Untersuchungen an anderen Kliniken Deutschlands entsprechen. Es wurde angedeutet, daß die totale DPE der partiellen DPE vorzuziehen ist, weil sie gemessen an der postoperativen Komplikationsrate (z. B. Pankreasfisteln und Abszesse mit Sepsis) und der Überlebenszeit eine bessere Heilungschance bietet.

Außerdem ist ein multizentrisches Pankreascarcinom oder eine intraparenchymatöse Metastasierung nicht auszuschließen. Sie liegt etwa bei 16 % der Pankreaskopfcarcinome.

Die sich hier aufdrängende Frage der damit verbundenen Lebensqualität ist eine moralisch-ethische, die letztendlich dem Chirurgen gestellt wird, da fast jeweils nach Diagnosestellung eines Pankreastumors zum effektiven Tumorstaging und mindestens zum palliativen Eingriff ein chirurgischer Eingriff notwendig wird. Eigene Erfahrungen und die Studie der Krankenakten stützen die Erkenntnis, daß Palliativoperationen bezüglich der Lebensqualität bei inkurablen Tumoren unabdingbar sind. Wo und wie man die Grenze zieht, in welchem Stadium ein Tumor noch resezierbar ist, konnte diese Auswertung nicht exakt ergeben, jedoch zeigte sich, daß trotz hoher Resektionsrate mit Einbeziehung der Stadien $T_1N_1M_0$ und $T_2N_1M_0$ (35 % der Resektionen) neben den Stadien $T_1N_0M_0$ und $T_2N_0M_0$ die Operationsletalität zwar stieg, jedoch die Frühergebnisse der noch bedingt kurativ Resezierten des Stadiums $T_2N_1M_0$ noch besser waren gegenüber den palliativ Operierten des gleichen Stadiums.

Trotz vergleichbarer Tumorstadien, der TNM-Klassifikation entsprechend, spricht die Tatsache, daß der Operateur jeweils unterschiedliche Operationsverfahren anwandte, gegen diesen Vergleich und wirft wieder die Problematik

der Tumorklassifikation auf. Das TNM-System kann nicht die einzige Richtschnur für das Vorgehen des Chirurgen sein, da es andere wichtige prognostische Faktoren unberücksichtigt läßt, wenn auch die Stadieneinteilung exakt durchgeführt wird (in Bochum-Langendreer wurden die Operationsdiagnosen hinsichtlich Stadieneinteilung bei insgesamt 2 Obduktionen später bestätigt).

Nach Abschätzung der präoperativ feststellbaren prognostischen Faktoren (wie z. B. das Alter, Allgemeinzustand und Dauer der Symptome) und intraoperativer Diagnose mit Stadieneinteilung wird es schließlich der Erfahrung und der Intuition des behandelnden Chirurgen überlassen bleiben, die Wahl über das weitere Vorgehen zu treffen.

8. Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit wurde versucht, Ergebnisse aus Untersuchungen an Patienten mit Pankreastumoren der Universitätsklinik Bochum-Langendreer, Knappschafts-Krankenhaus, mit denen anderer Kliniken zu vergleichen und Trends aufzuzeichnen. Daraus ergeben sich folgende Ergebnisse:

1. Die Früherkennung der endokrinen aktiven Pankreastumoren ist aufgrund des charakteristischen klinischen Bildes und entsprechender radio-immunologischer Hormonbestimmung gegenüber anderen Pankreastumoren erleichtert, wohingegen die Lokalisationsbestimmung weiterhin erschwert ist. Als praktische Konsequenz einer solchen Diagnose ist die möglichst kurative chirurgische Therapie in Form einer Pankreasteilresektion anzustreben. Bei Inoperabilität bietet sich eine adäquate medikamentöse Therapie an.
2. Ein diagnostisches Dilemma ist immer noch die Früherkennung des ductalen Adenocarcinoms, welches mehr als 90 % der Pankreascarcinome ausmacht. Die häufig zu spät gezogene Konsequenz besteht in der totalen Duodeno-Pankreatektomie, die wie die Untersuchung ergab, den partiellen Resektionsverfahren in diesem Falle vorzuziehen ist. Die fatale Prognose dieser Erkrankung wird sich vor allem durch Fortschritte auf dem Gebiet der Frühdiagnostik verbessern lassen. Trotz noch umstrittener Risikofaktoren dieser Erkrankung stellt die epidemiologische Definition von Risikogruppen mit damit verbundenen regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen gefährdeter Personen die wesentliche Forderung für die Zukunft dar.

3. Periapulläre Carcinome lassen sich bei Auftreten eines Verschlußikterus relativ früher erkennen als die ductalen Adenocarcinome, daher ist die praktische Konsequenz dieser Diagnose, welche in einer regionalen partiellen Duodeno-Pankreatektomie besteht (Whipple-Operation und systematische Lymphknotendisektion), erfolgreicher.
4. Das TNM-System kann dem Operateur nur eine Stütze bei seiner Entscheidung für oder wider eine Resektion des Pankreas sein; die Meinung, daß die Grenze bei den Stadien $T_1N_0M_0$ und $T_2N_0M_0$ liegt, kann generell nicht vertreten werden. Die Indikation muß zusätzlich andere prognostische Faktoren (Alter, Allgemeinzustand u. a.) umfassen. Die Erstellung einer neuen Stadieneinteilung bringt vermutlich keine Vorteile.
5. Trotz großer Fortschritte auf dem Gebiet der palliativen konservativen Therapie (z. B. die Verwendung endoskopisch eingebrachter Pig-Tails zur Behandlung von tumorösen Gallenwegsverschlüssen) stellt der operative Palliativeingriff ein wesentliches Mittel zur Verbesserung der Lebensqualität an fortgeschrittenen Pankreastumoren erkrankter Patienten dar. Der Trend von der bloßen Probepancreotomie zu Palliativeingriffen ist deutlich zu verzeichnen.

Literaturverzeichnis

1. AMMAN, R. : Fortschritte in der Pankreas-funktionsdiagnostik
Springer, Berlin-Heidelberg,
New York, 1967
2. ARNOLD, R. : Zur Morphologie, Klinik, Diag-
FUCHS, R. nostik und Therapie des Zollinger-
SIEWERT, R. Ellison-Syndroms.
PEIPER, H.J. Dtsch.med. Wschr. 99,607 (1974)
CREUTZFELDT, W.
3. BARKIN, J.S. : Nicht invasive Methoden in der
Diagnostik von Pankreaserkran-
kungen
Tempo Medical, Nr. 13 (1980), 11-13
4. BENARDE, M. A. : Coffee Consumption and Pancreatic
WEISS, W. Cancer; Temporal and Spatial
Correlation
Brit. Med. J. 284(1982), 400-402
5. BEYER, J. : Lokalisationsdiagnostik von Insuli-
GONTER, R. nomen
Dtsch. med. Wschr. 107 (1982),
205-208
6. BÜCHELER, E. : Die angiografische Diagnostik der
BOLDT, J. Pankreastumoren und der Pankrea-
FROMMHOLD, H. titis
KAUFER, C. Fortschr. Rorigenstr. 115,726 (1971)
7. BURCHARTH, F. : Localisation of gastrinomas by
transhepatic portal catheteri-
sation and gastrin assay,
Gastroenterology 77,444 (1979)
8. BUURMAN, R. : Ganzkörper-Computertomografie
GRABBE, E. Thieme-Verlag Stuttgart (1981)
FRIEDMANN, G. 263-289
BÜCHELER, H.
THURN, P.
9. CREUTZFELDT, W. : Endokrine Tumoren des Pankreas
ARNOLD, R. Internist, 20, 382-391 (1979)

10. CUBILLA, A. L.
FORTNER, J.
FITZGERALD, P. J. : Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area.
Cancer (Philad.) 41(1978), 880
11. DANES, B. SH.
LYNCH, H. T. : A Familial Aggregation of Pancreatic Cancer
J. Amer. med. Ass. 247:
2798-2802 (1982)
12. DOERR, E. : Spezielle pathologische Anatomie II
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1970)
13. DOLD, SACK : Praktische Tumorthherapie
Thieme Verlag Stuttgart (1982)
14. DOMSCKE, W.
DOMSCKE, S.
LUX, G. : Früherkennung von Pankreaserkrankungen
Fortschr. Med. 26 : 1219-1223 (1983)
15. DOUGLASS, H.O. : Leitfaden zur Diagnostik des Pankreaskarzinoms
Tempo Medical Nr. 20, 58-62 (1979)
16. EHRHARDT-SCHMELZER, S. : Der NBP-PABA-Test in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz
Inaugural-Dissertation, Göttingen (1980)
17. FORELL, M.M.
(Hrsg.) : Chronische Pankreatitits und Pankreaskarzinom
Thieme-Verlag, Stuttgart 1979
18. FORTNER, J.G. : Regional resection of cancer of the pancreas. A new surgical approach.
Surgery 73(1973) 307-320
19. FRERICHs, H.
CREUTZFELDT, W. : Hypoglycaemia, 1. Insulin Secreting Tumors
Clinics in Endocrinology and Metabolism
Vol. 5 Nr. 3 (1976)

20. GEBHARDT, C. : Chirurgische Behandlung der
GALL, F.P. chronischen Pankreatitis
ZIRNGIBL, H. Dt. Ärzteblatt, Heft 8, (1983)
17-22
21. GEBHARDT, C. : Die Bedeutung der Peritoneal-
spülung für die Behandlung der
hämorrhagisch-nekrotisierenden
Pankreatitis
Fortsch. Med. 101 Jg. (1983),
Nr. 12, 509-512
22. HEBERER, G. : Endokrine Pankreastumoren
TEICHMANN, R.K. Münch. med. Wschr. 124 (1982),
Nr. 43, 945-947
23. HILGARD, P. : Referat auf dem 15. Deutschen
Krebekongress 11.3. - 15.3.1980
München, Themen: "Metastasenbil-
dung und Blutgerinnung" in:
Verhandlungen der dtsh. Krebs-
gesellschaft, Bd. III.
Fischer-Verlag, Stuttgart 1982
24. HOBBS, J. R. : Practitioner 224 (1980) 1023
25. JOSS, R. : Gastrointestinale Tumoren
Dtsch. med. Wschr. 106 (1981)
1664-1669
26. KAUSCH, W. : Das Carcinom der Papilla duodeni
und seine radikale Entfernung
Beitr. Klin. Chir. 78, 439 (1912)
27. KELLER, U. Glucagonomsyndrom bei einem multi-
FRANKHAUSER, S. hormonalen Pankreastumor
SCHUMACHER, H. et al. : Schweiz. med. Wschr. 112,
297-304, (1982)
28. KINAMI, : J. Gastroenteral. 79,259-265,
(1982)
29. KLAPDOR, R. : Der Blutzucker bei Erkrankungen
des Pankreas.
Dtsch. med. Wschr. 108 (1983)
224-226

30. KLÖPPEL, C.
SEIFERT, G.
HEITZ, P.U. : Endokrine Pankreastumoren:
Morphologie und Syndrome
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979),
1571-1577
31. KLÖPPEL, G.
SOSNOWSKI, J.
EICHFUß, H.-P.
RÖCKERT, K.
KLAPDOR, R. : Aktuelle Aspekte des Pankreas-
karzinoms:
Klinische und morphologische
Analysen zur Diagnostik und
Therapie
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979),
1801-1805
32. KLOTTER, H. J.
RÖCKERT, K. : Intraoperative Sonographie
Dtsch. med. Wschr. 108 (1983)
727-728
33. KOSLOWSKI, L.
IRMER, W.
BUSHE, K. A. : Lehrbuch der Chirurgie
Schattauer Verlag
Stuttgart (1978), 538-542
34. KOZUSCHEK, W.
BITTSCHIED, H.
BOHNSACK, R.
DAWEKE, H.
HLACA, M. : Zur Behandlung hormonproduzie-
render Pankreastumoren
Therapiewoche 29, 866, (1979)
35. KOZUSCHEK, W. : Geschwülste des Pankreas; in
Kampf dem Krebs, Bochum 1979
Arbeitsg. für Krebsbekämpfung
H. 19, 5, 40-68
36. KOMMERLE, F. : Fortschritt und Fortbildung in
der Chirurgie endokriner Organe
Deutsches Ärzteblatt, Heft 27,
(1980), 1724-1725
37. LAGGNER, A.
BASTIAN, L.
PRAGER, J.
POINTNER, H.
DEUTSCH, E. : Pankreas-Funktionsdiagnostik
Vereinfachtes Screening mit
Fluoreszein-Dilaurat durch
Serumkonzentrationsbestimmungen
Fortschr. Med. 99 (1981), 589-591
38. LANKISCH, P.G.
SCHMACK, B.
KATHER, H.
SIMON, B. : Normale od. gestörte Funktion des
Pankreas
Welche Methoden in der Klinik er-
lauben heute eine richtige Beur-
teilung
Med. Welt, Bd. 31, Heft 8, (1980),
279-281

39. LEHNER, P. : Auf welche Weise entsteht
chronische Pankreatitis ?
Internist 20, (1979), 321-330
40. LÖFFLER, A. : Rationelle Diagnostik bei Hepa-
PHILIPPEN, R. titis, Gallenwegs- und Pankreas-
THON, H.-J. erkrankungen
Med. Welt, Bd. 33/Heft 39, (1982)
1353-1362
41. LONGMIRE, W. P. : The techniques of pancreatico-
duodenal resection
Surgery 59(1966), 344
42. LUTZ, H. : Ultraschalldiagnostik in der
Inneren Medizin
Springer, Berlin (1978)
43. MACDONALD : 1980
GUNDERSON
DOHN zitiert nach Rösch, W. (1981)
in: Musik und Medizin, S. 7-12
44. MAY, B. : Endoskopisch-retrograde Cholangio-
KUNTZ, H. D. Pankreatikographie in der Diagnostik
TÖNISSEN, R. von Pankreaszysten
Medizinische Welt 4, (1984)
113-115
45. MEYER, W. : Zur experimentellen Chirurgie
der Pankreastransplantation
Europäische Hochschulschriften
(1980), 13-18
46. MIKAL : 1979
CAMPBELL zitiert nach Kozuschek, W. 1979
in: Geschwülste des Pankreas
47. MOERTEL, C.G. : Combination chemotherapy trials
HANLEY, J.A. for metastatic carcinoid tumors.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res.
Amer. Soc. Clin. Oncol. 19 (1978),
322
48. MODLIN, J.M. : Endocrine Tumors of the Pancreas
Surgery, Gynecology + Obstetrics,
Vol. 149, (1979), 751-769

49. MOORE, T.J. : Successful Arterial Embolization of an Insulinoma
JAMA, Sept. 17, (1982) Vol. 248, No. 14, 1353-1355
50. NEUMAYR, A. : Die Klinik der Pankreastumoren
Therapiewoche 26, 6062-6074, (1976)
51. NIEDERAU, C. : Labordiagnostik bei Pankreaser-
STRUDER, E. krankung
THIENHAUS, R. Z.Allg.Med. 56, (1980), 1238-1246
52. ÖZYOL, M.B. : Die postoperative Blutzuckerre-
HERFARTH, C. gulation pankreatektomierter
KERNER, W. Patienten mit Hilfe der künstli-
PFEIFER, E.F. chen "ß-Zelle"
Chirurg 50, 227-232 (1979)
53. OKUDA, K. : Amer. J. dig.Dis. 19; 21 (1974)
TANIKAWA, K.
EMURA, T.
KURATOMIE, S.
54. OSSENBERG, F.W. : Papilla Vateri-Gallenwege-Pankreas
CLASSEN, M. Themen der Medizin 2 (1980)
Wander Pharma GmbH, Nürnberg
55. PEIPER, H.J. : Endokrine Tumoren des Gastro-
CREUTZFELDT, W. intestinaltraktes.
Chirurg 46-194 (1975)
56. PFEIFFER, E.F. : Das künstliche Endokrine Pankreas
HERFARTH, Ch. im Experiment und Klinik
Deutsches Ärzteblatt, 75. Jg.
(1978), 547-554
57. POUR, M. : Hyperplastic, Prenoplastik and
POUR, M.D. Neoplastic Lesions Found in
83 Human Pancreases
A.J.C.P. 77 (1982), 137-152
58. PRIESTMAN, T.J. : Krebs-Chemotherapie
Zuckschwerdt-Verlag,
München 1983, 176
59. REICHARDT, W. : Glucagonomproduzierende endo-
krine Pankreastumoren
Chirurg 50, (1979), 754-758

60. RIESE, H. : Die Chirurgie des Pankreas
Kirschner-Nordmann, Die Chirurgie VI, 4+5, (1927)
61. RÜSCH, W. : Konservative Maßnahmen beim inoperablen Pankreaskarzinom
Musik und Medizin
Internationale Fachzeitschrift für Medizin (1981) 7-12
62. RÜSCH, W.
BECKMANN, W.H. : Pankreaskarzinom und Pankreasverkalkungen
Med. Welt Bd 34 (1983), 265-267
63. RÜCKERT, K.
KOMMERLE, F. : Pankreaskarzinom - neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten
Deutsches Ärzteblatt, Heft 49, (1981), 2342-2347
64. SAILER, R.
VAN DER HORST, W.
CUPPERS, H.J.
BERGER, M. : Organischer Hyperinsulismus (Insulinom)
Deutsches Ärzteblatt, Heft 35 (1980) 2055-2060
65. SCHATZ, H. : Diabetes mellitus
DIA 18, Jg. 8 (1980), 6-20
66. SHERLOCK, S. : Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 77: 63 (1982)
67. SHERLOCK, S.
ELIAS, E.
SUMMERFIELD, J.A. : Gastroenterology 67; 907 (1974)
68. SILVER
LUBLINER : zitiert in: Geschwülste des Pankreas (1979) nach Kozuschek, W.
69. SOEHENDRA, N.
KLÖPPEL, G.
KLAPDOR, R.
LEHMANN, U.
SCHMIEGEL, W.H.
VOGEL, H. : Moderne Diagnostik des Pankreaskarzinoms
Med. Klin. 77, Nr. 9 (1982), 36-44
70. STAGG, B.H.
WOOD, T. : Der Trypsin-Radioimmunoassay
Laboratoriumsblätter 29: (1974) 164-170

71. STRAULI, P. : Referat auf dem 15. Deutschen
Krebskongress 11.3.-15.3. 1980
München, Thema: "Morphologie
der Metastasierung" in: Verhand-
lungen der dtsh. Krebsgesellschaft,
Bd. III, Fischer Verlag,
Stuttgart 1982
72. STRUVE, C. : Sonographische Pankreasdiagnostik
Dtsch. med. Wschr. 106 (1981),
67-70
73. TROVATI, M. : Artificial Pancreas And Surgery
Of Undetectable Insulinomas
Acta diabet. lat. 19, (1982),
385-390
74. WANKE, M. : Pankreascarcinom:
BAUMANN, A. Chronische Pankreatitits - eine
Präcancerose?
Diagnostik Nr. 14 (1980), 278-283
75. WARREN, K.W. : Pancreatoduodenectomy for Chronic
Relapsing Pancreatitis in:
Maingot: Abdominal Operations,
6th Ed. Butterworth, London (1974)
76. WURBS, D. : Dtsch. med. Wschr. 101; 291 (1976)
CLASSEN, M.
77. ZIAREK, S. : Pankreaschirurgie
PZWL. Warschau 1972

Herrn Prof. Dr. W. Kozuschek - Chefarzt der Chirurgischen Universitätsklinik Bochum, Knappschafts Krankenhaus und Dekan der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum - danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas sowie für viele Anregungen und Diskussionen bei der Durchführung meiner Arbeit.

Er war mir gegenüber nicht nur sehr hilfsbereit, was die Zusammenstellung der Dokumentation betraf, sondern war für mich während meiner Assistentenzeit bei ihm ein hervorragender Lehrmeister, der es verstand, den großen Abstand zwischen Theorie und Praxis, die eigentliche Ursache häufiger Ängste junger Assistenten, deutlich zu verringern, und der mich immer wieder dazu anhielt, nicht nur den medizinischen Sachverstand anzuwenden, sondern auch, mich zu bemühen, meine eigenen intuitiven Fähigkeiten zu entwickeln, ohne die ein korrektes medizinisches Vorgehen trotz der hochentwickelten Medizin heute noch nicht möglich ist. Ich habe inzwischen diese Erfahrungen bei der Ausübung meiner Tätigkeit als praktischer Arzt schätzen gelernt.

Lebenslauf

Name: Kurt-Martin S c h m e l z e r
geb.: 12.11.1956
Wohnung: Hauptstraße 23, 5810 Witten

Am 12.11.1956 wurde ich als Sohn von Frau Inge Schmelzer, geb. Hasselbach, und dem praktischen Arzt Dr. Kurt Schmelzer in Witten geboren.

Von 1962-1966 besuchte ich die Martmöller-Schule in Witten und anschließend das Ruhr-Gymnasium in Witten bis zum Ablegen des Abiturs im Jahre 1975.

Im Wintersemester 1975/76 war ich als Student der Philosophie und Geophysik an der Ruhr-Universität-Bochum immatrikuliert. Vom Sommersemester 1976 bis zum Wintersemester 1978 absolvierte ich den vorklinischen Abschnitt des Humanmedizinstudiums an der Universität in Düsseldorf. Daraufhin folgte im Wintersemester 1979 der Abschluß der 1. Ärztlichen Prüfung, im Wintersemester 1981 der Abschluß der 2. Ärztlichen Prüfung, ebenfalls an der Universität Düsseldorf.

Das Praktische Jahr legte ich am St. Antonius-Klinikum Wuppertal ab in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und HNO.

Am 08.04.1982 beendete ich mein Studium mit dem Bestehen der 3. Ärztlichen Prüfung.

Seit dem 01.05.1983 war ich Assistent der Universitätsklinik Bochum in der chirurgischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer.

Neben den üblichen Pflichten dieser Stellung hatte ich die Aufgabe, Lehrveranstaltungen für die Medizinstudenten der Ruhr-Universität Bochum durchzuführen.

Durch die plötzliche schwere Erkrankung meines Vaters war ich gezwungen, meine Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin abubrechen und diese Stellung aufzugeben. Ab 01.05.83 arbeite ich als Assistent in der Praxis meines Vaters mit dem Ziel, mit ihm eine Gemeinschaftspraxis im Sinne einer Nachfolgegemeinschaft zu führen.

